

Aus der
Klinik für Anästhesiologie
Leiter: Prof. Dr. med. W. Dick
der
Johannes Gutenberg-Universität
Mainz

*Wirksamkeit und
Verträglichkeit von
Nalbuphin
bei Patienten mit Schmerzen
nach großen Operationen
und traumatischen Ereignissen*

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich Medizin vorgelegt

von Andreas Angres
aus Ludwigslust

Mainz, ~~1989~~ 1990



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Dekan:

Prof. Dr. med. M. Thelen

1. Quachter:

Prof. Dr. med. A. Madjidi

2. Quachter:

Prof. Dr. med. M. Halmágyi

7. FEB. 1990

Tag der Promotion:

INHALTSÜBERSICHT

Vorwort		Seite 004
1	Prinzipien der postoperativen Analgesie	Seite 006
1.1	Systemische Analgesie	Seite 006
1.2	Regionalanästhesie	Seite 008
2	Spezielle Verfahrensweisen bei der Analgesie unter postoperativer Respiratortherapie	Seite 009
3	Analgetika	Seite 012
3.1	Peripher wirkende Analgetika	Seite 012
3.2	Zentral wirkende Analgetika	Seite 013
4	<i>Nalbuphin</i>	Seite 018
4.1	Basisinformation	Seite 018
4.2	Pharmakologie	Seite 020
4.3	Ergebnisse anderer Untersuchungen	Seite 024
5	Vorliegende Untersuchung	Seite 030
5.1	Zielvorstellungen	Seite 030
5.2	Methodik	Seite 031
5.3	Beschreibung des Patientenkollektivs	Seite 034

5.3.1	Allgemeine Kriterien	Seite 034
5.3.2	Einschlußkriterien	Seite 036
5.3.3	Ausschlußkriterien	Seite 037
6	Klinischer Untersuchungsver- lauf	Seite 038
6.1	Exakte Messungen	Seite 038
6.2	Globale Beurteilungen	Seite 041
6.3	Vormedikation und Begleitme- dikation	Seite 044
6.3.1	Vormedikation	Seite 044
6.3.2	Begleitmedikation	Seite 046
6.4	<i>Nalbuphin</i> - Applikation und <i>Nalbuphin</i> - Dosierung	Seite 048
7	Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter	Seite 051
7.1	Kreislaufparameter	Seite 051
7.1.1	Pulsfrequenz	Seite 051
7.1.2	Blutdruck, systolisch/diastolisch	Seite 052
7.1.3	Zentraler Venendruck	Seite 054
7.2	Körpertemperatur	Seite 055
7.3	Blutgasanalysen	Seite 056
7.4	Laktatspiegel	Seite 063
7.5	Sonstige Laborparameter	Seite 065
8	Globale Beurteilungen	Seite 067
8.1	Analgetische Wirksamkeit	Seite 067
8.2	Tubustoleranz	Seite 070
8.3	Verträglichkeit	Seite 072
8.4	Bewertung der Nebenwirkungen	Seite 074

9 Diskussion Seite 077

Zusammenfassung Seite 085

Literaturverzeichnis Seite 087

Anhang

*Andreas Angres, Assistenzarzt
Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
Stadtkrankenhaus Hanau
Direktor: Dr. med. H. H. Hennes
Leimenstraße 20
6450 Hanau 1*

*Privatanschrift:
Theodor-Heuss-Straße 17
6056 Heusenstamm*

VORWORT

In der Anästhesie und Intensivmedizin nimmt das Thema *Schmerz und Schmerztherapie* einen immer größer werdenden Raum ein.

Dabei steht auf Intensivstationen die Behandlung des Schmerzes bei Patienten nach verschiedensten operativen Eingriffen oder traumatologischen Ereignissen im Vordergrund. Nicht selten gehen die Geschehnisse, die zum Aufenthalt in einer Intensivpflegeeinheit führen, mit einem Schock oder einem schockähnlichen Zustand einher.

Darüberhinaus bringen die Mehrzahl der intensivmedizinisch zu versorgenden Patienten eine größere Anzahl von Begleiterkrankungen mit, durch welche die allgemeine Vitalität in entsprechendem Ausmaß eingeschränkt ist.

An eine adäquate Schmerztherapie ist folglich bei der Behandlung solcher Patienten besondere Anforderung zu stellen. So muß insbesondere das eingesetzte Analgetikum ein hohes Maß an Sicherheit bieten, dabei aber ausreichende analgetische Wirkung für die jeweilige Schmerzintensität haben.

Die vorliegende Arbeit untersucht speziell *Nalbuphin* (*Nubain^R*) auf seine Verwendungsmöglichkeit in der Schmerztherapie bei Patienten nach Schockzuständen (Volumenmangelschock) oder physiologisch vergleichbaren Ereignissen (Volumenverlust intraoperativ, Volumenverschiebungen, etc.).

Alle im Rahmen der Untersuchungen mit *Nalbuphin* behandelten Patienten befanden sich unmittelbar nach dem oben beschriebenen Ereignis (Volumenverlust durch Trauma, Operation, etc.) und wurden einer maschinellen Respiratortherapie unterzogen. *Nalbuphin* sollte also hier die Analgesie bei Patienten bewirken, die im Rahmen der Beatmung gleichzeitig in bekannter Weise sediert wurden.

Nalbuphin ist seit einiger Zeit zugelassen als Analgetikum bei schweren und schwersten Schmerzen postoperativ, in der Frauenheilkunde und in der inneren Medizin. *Nalbuphin* ist auch zugelassen zur Aufhebung der opioidinduzierten Atemdepression nach Opioid-gestützten Narkosen; hierbei kommt seine Wirkung als partieller Antagonist gegen die meisten der bekannten Opioide zur Anwendung.

Nalbuphin kam in dieser Untersuchung in relativ hohen Dosierungen zur Anwendung. Da frühere Untersuchungen (siehe Kapitel 4.2) ein relativ niedriges Suchtpotential belegen konnten, war diese Untersuchung bei Wahrung der notwendigen Sorgfalt ohne entsprechende Gefahren für die Patienten durchzuführen.

1 Prinzipien der postoperativen Analgesie

1.1 Systemische Analgesie

Zum besseren Verständnis der Wirkweise systemisch verabreichter Analgetika ist die Kenntnis der Neurophysiologie des Schmerzes in groben Umrissen notwendig:

Durch eine Gewebsschädigung werden *Bradykinin*, *Histamin*, *5-Hydroxytryptamin* und *Prostaglandin E 2* gebildet und freigesetzt. Diese Substanzen erregen die freien Endigungen von Nervenfasern. Über diese Fasern erfolgt die Weiterleitung ins *Hinterhorn des Rückenmarks*. Die sensible Antwort geht über den *Tractus spinothalamicus* zu den unspezifischen *thalamischen Kernen*. Von hieraus erfolgt die Weiterleitung zu den Assoziationsgebieten der Hirnrinde.

Die sensible Antwort beeinflusst durch Projektionen zum *lymbischen System* die Stimmungslage. Die Veränderung der vegetativen Funktionen erfolgt durch Kollateralen, die vom *Tractus spinothalamicus* in der *Formatio reticularis* ausgehen.

Die Erregungsleitung im Hinterhorn des Rückenmarks wird durch ein *endorphinerges Neuron* und durch eine aus dem *periaquäduktalen Grau* und den *Raphe-Kernen* absteigende Bahn gehemmt.

Von den systemischen Analgetika wirken die schwächeren, sogenannten *peripher wirksamen*, überwiegend an den *Nozizeptoren*, also an den freien Endigungen der sensiblen Nervenfasern.

Zu diesem Typ von Analgetika gehören folgende Substanzen: Die *Acetylsalicylsäure*, *Karbonsäurederivate* wie *Indometazin* und *Diclofenac*, daneben noch *Pyracolon*derivate wie *Metamizol* und das *Aminophenol*derivat *Paracetamol*.

Analgetika vom Typ des *Morphins* wirken auf verschiedenen Ebenen des vorbeschriebenen schmerzverarbeitenden Gebäudes. Eine sehr hohe Dichte von Opiatrezeptoren findet sich in der *Substantia gelatinosa* des Rückenmarks. Hier blockiert *Morphin* die Erregungsüberleitung. Weitere Orte mit hoher Dichte an Opiatrezeptoren sind: das *periaquäduktale Grau*, die *Raphe-Kerne*, desweiteren die *thalamischen Kerne* mit Projektionen zu den Assoziationsgebieten der Hirnrinde.

Zur Analgesie nach operativen Eingriffen, auch nach traumatisierenden Ereignissen, reicht die Wirksamkeit der vorbeschriebenen *peripher wirksamen* Analgetika in aller Regel nicht aus. Bei diesen Schmerzzuständen ist die weitaus höhere Potenz der morphinartigen Analgetika - *Opioide* - immer erforderlich.

Die Applikation eines solchen stark wirksamen Präparates erfolgt zunächst in fester, vorgegebener Dosierung in ebenfalls fest vorgegebenen Intervallen; alternativ kann eine Dauerperfusionspumpe zur kontinuierlichen Verabreichung eingesetzt werden. Verifiziert wird die Analgesie durch Beobachtung der vegetativen Reaktionen und des Kreislaufes und natürlich durch Befragen des Patienten.

Zu den genannten morphinartigen Analgetika gehören u.a. die folgenden: *Morphin*, *Buprenorphin*, *Pentazocin*, *Pethidin*, *Tradol*, *Piritramid*, *Fentanyl*, *Nalbuphin*.

1 Prinzipien der postoperativen Analgesie

1.2 Regionalanästhesie

Neben den beschriebenen Formen der postoperativen Therapie schwerer Schmerzen hat sich die *peridurale* Analgesie mit Opioiden und Lokalanästhetika durchgesetzt.

Nach der ersten Publikation der *periduralen* Analgesie mit *Morphin* wurde dieses Verfahren bei verschiedenen Indikationen zur Anwendung gebracht:

- * postoperativ nach Periduralanästhesie oder Kombinationen mit Periduralanästhesie,
- * postoperativ bei geriatrischen Risikopatienten,
- * postoperativ nach großen Operationen, z.B. ausgedehnte Oberbaucheingriffe, Thoraxoperationen.

Die *peridurale* Applikation zentral wirksamer Analgetika erfolgt in aller Regel über eine Dauerperfusionspumpe (Perfusor). Die je nach Applikationshöhe segmental betonte Schmerzausschaltung beeinflusst spezifisch die schmerzperzeptiven oder -leitenden Strukturen ohne motorische oder sympathische Blockade wie bei *periduralen* Leitungsanästhesien. Die Analgesie betrifft vornehmlich die dumpfe, diffuse Schmerzempfindung, während die hellen, spitzen, akuten Schmerzsensationen, auch peritoneale Reize, erhalten bleiben.

Bei dieser Form der postoperativen Analgesie kann die Dosis der meisten zentral angreifenden Präparate erheblich verringert werden gegenüber der systemischen Anwendung. Gleichzeitig hält die Wirkung länger an.

2 Spezielle Verfahrensweisen bei der Analgesie unter postoperativer Respiratortherapie

Die postoperative Respiratortherapie ermöglicht es, Patienten nach großen operativen Eingriffen – ausgedehnte Oberbauchoperationen, Thoraxoperationen, neurochirurgische Operationen – optimalen Ventilations- und Oxygenationsverhältnissen zuzuführen.

Zur weitgehend stressfreien Beatmung werden diese Patienten mit einem relativ stark wirksamen Sedativum behandelt, meistens mit einem *Benzodiazepinderivat*, z.B. *Midazolam* (*Dormicum^R*) oder *Flunitrazepam* (*Rohypnol^R*). Die Verabreichung dieser Präparate erfolgt normalerweise nach Anordnung des Arztes durch das entsprechend geschulte Intensivpflegepersonal. Um eine gleichmäßige Sedierung zu erreichen, muß auf eine kontinuierliche Zufuhr geachtet werden, entweder in festen Repetitionsabständen oder als Dauerzufuhr mit einer Perfusorspritze.

Neben der dargestellten Sedierung ist eine analgetische Behandlung erforderlich. Zu den genannten Sedativa wird ein potentes, zentral wirksames Analgetikum kombiniert. Dieses Analgetikum ist in aller Regel ein Opioid, in den meisten Fällen *Fentanyl* (*Fentanyl Jansen^R*). Die Zufuhr kann wiederum als wiederholte Bolusinjektion erfolgen; daneben ist die kontinuierliche Applikation mittels einer Perfusorspritze sinnvoll. Bolusinjektionen sind bei o.g. kontinuierlicher Zufuhr im Zusammenhang mit besonderen, starke Schmerzen auslösenden therapeutischen, diagnostischen oder pflegerischen Maßnahmen zusätzlich indiziert.



Die Dosierung der Analgetika sollte eine sichere Schmerzausschaltung möglich machen. Eine unzureichende Analgesie kann zu einem Anstieg des Bedarfs an Sedativa führen; andererseits kann bei adäquater Schmerzmittelzufuhr die notwendige Menge an Sedativa entsprechend niedrig gehalten werden.

Wesentlicher Erfolg der Kombination aus analgetischer und sedierender Therapie ist bei Patienten unter Respiratortherapie die zu erzielende Toleranz gegenüber dieser Behandlung. Ein gut zu beobachtender Parameter ist die Toleranz gegenüber dem für die Beatmung notwendigen Endotrachealtubus. Patienten, die nicht ausreichend analgesiert sind, neigen zu massiver Abwehr gegen den Fremdkörper *Tubus* in ihrer Luftröhre. Diese zeigen dann trotz genügender Sedierung erhebliche Hust- und Würgereize.

Die Beobachtung der Patienten bezüglich Schmerzreaktionen durch ausgebildetes Personal ist wichtiger Bestandteil im allgemeinen Management der postoperativen Schmerztherapie. Vegetative Reaktionen wie starkes Schwitzen, Unruhe, dazu Abwehrbewegungen und Hust- und Würgereize sind häufig Anzeichen für eine nicht ausreichende Dosierung von Analgetika.

In der Phase der Entwöhnung von der Respiratortherapie erfolgt normalerweise eine schrittweise Reduzierung der Dosierung des Sedativums bis auf Null; die Analgesie ist zu diesem Zeitpunkt aber meistens noch nicht entbehrlich. An das Analgetikum wird jetzt die Anforderung gestellt, weiter eine Schmerzbefreiung möglich zu machen. Dabei ist es aber

wichtig, daß eine weitgehende Atemdepression nicht stattfindet. In dieser Situation ist der Bedarf an Analgetika geringer, eine Dosisanpassung also möglich. Die zunächst notwendige kontinuierliche Zufuhr kann häufig in eine Intervall- oder Bedarfsapplikation umgewandelt werden.

3 Analgetika

3.1 Peripher wirkende Analgetika

Die in dieser Gruppe angesprochenen Substanzen werden häufig wegen ihrer gleichfalls stark ausgeprägten antipyretischen Wirkung als *Analgetika-Antipyretika* bezeichnet. Die meisten zeichnen sich darüberhinaus durch eine gute anti-phlogistische Wirkung aus.

Trotz großer Unterschiede in der chemischen Struktur besitzen peripher wirkende Analgetika ein recht einheitliches pharmakologisches Wirkspektrum. Der Grund hierfür ist in dem sehr ähnlichen Wirkmechanismus zu suchen.

Als gemeinsamen Mechanismus sieht man heute die Hemmung der *Arachidonsäure-Zyklooxygenase-Reaktion* an. Dadurch wird die Synthese der hyperalgetisch wirkenden *Prostaglandine PGE₂* und *PGI₂* inhibiert und die Hyperalgesie der peripheren Noziceptoren aufgehoben. Die analgetische Wirkung ist vorwiegend peripher lokalisiert, nämlich an den freien, peripheren Nervenendigungen.

Die folgende Aufstellung gibt eine Übersicht über die peripher wirkenden Analgetika:

Salicylate :	<i>Acetylsalicylsäure</i>
Arylpropionsäuren :	<i>Ibuprofen, Ketoprofen</i>
Aryl- und Heteroarylessigsäuren :	<i>Diclofenac, Indometazin</i>
Keto - Enolsäuren :	<i>Phenylbutazon, Piroxycam</i>
Anilinderivate :	<i>Paracetamol, Phenacetin</i>
Pyrazolonderivate :	<i>Metamizol, Propyphenazon</i>

3 Analgetika

3.2 Zentral wirkende Analgetika

Zur Gruppe der zentral wirkenden Analgetika gehören das *Morphin* und ein Vielzahl *Morphin* - ähnlicher Substanzen, sogenannter *Opiat-Agonisten* und eine Reihe neuerer Substanzen. Sie werden auch als *Opioide* oder starke Analgetika bezeichnet. Ihr Wirkmechanismus beruht auf Interaktionen mit speziellen Opiatrezeptoren, die sich in vielen Schaltstellen der Schmerzbahnen befinden.

Dort lösen diese zentral wirkenden Analgetika schmerzhemmende Mechanismen aus. Für unterschiedliche Wirkintensität und verschiedenes Wirkspektrum einzelner *Opioide* sind differenzierte Rezeptoreigenschaften verantwortlich.

* Historische Entwicklung und moderne Erkenntnisse

Die neuzeitliche Entwicklung der zentral analgesierenden Substanzen begann mit dem Versuch, ein Präparat in der Hand zu haben, daß die schmerzstillenden Eigenschaften von *Opium* in sich vereinigt ohne dessen unerwünschte Nebenwirkungen.

Die erste isolierte Substanz war das durch Sertürner 1803 gefundene *Morphin*. Seine chemische Struktur wurde erst über hundert Jahre später durch Gulland und Robinson aufgeklärt.

Im Jahre 1832 wurde *Codein* aus *Opium* isoliert; die Firma Bayer führte vor der Jahrhundertwende zum zwanzigsten

Jahrhundert das *Diacetat* des *Morphins* ein, das *Heroin*. Diese beiden Wirkstoffe waren die ersten, die wegen ihrer schmerzstillenden Wirkung in größerem Umfang klinische Anwendung fanden.

Seit dem Jahre 1915 ist die Möglichkeit bekannt, daß die durch *Morphin* als unerwünschte Nebenwirkung verursachte Atemdepression durch Derivate des *Morphins* selber wieder aufgehoben werden kann. 1951 konnte Eckenhoff diese Wirkung am *Nalorphin* (*N-allyl-normorphin*) zeigen. 1977 entdeckten Lasagna und Beecher, daß die gleiche Substanz, das gerade genannte *Nalorphin*, selbst als Schmerzmittel wirkt.

Zur Erklärung der Wirkweise verschiedener *Opioide* am Zentralnervensystem forderten im Jahre 1967 Martin et al. die Existenz von mindestens drei verschiedenen Typen von Opiatrezeptoren. 1982 konnten Pfeiffer und Mitarbeiter nachweisen, daß tatsächlich solche verschiedenen Rezeptortypen im ZNS existent sind. Wie in der nachfolgenden Aufstellung sind grundsätzlich vier Typen nach der jeweiligen Opiatwirkung zu differenzieren (nach Jaffe und Martin 1980):

- * μ - Rezeptoren: Morphinartige Wirkung: Supraspinale Analgesie mit Euphorie, Abhängigkeit, Miosis, Atemdepression.
- * κ - Rezeptoren: Nalorphinartige Wirkung: Spinale Analgesie, die mit Sedierung verbunden ist.
- * σ - Rezeptoren: Teil der nalorphinartigen Wirkung: Dysphorie, Halluzinationen, Stimulierung von Atmung und Kreislauf.

* δ - Rezeptoren: Diese werden verantwortlich gemacht für stress-induzierte und spinale Analgesie, Toleranzerscheinungen, Atemdepression und hypotone Kreislaufwirkungen.

* Agonisten und Antagonisten

Die weitere Entwicklung von verschiedenen *Opioiden* hat zu erheblichen Differenzierungen geführt. Ein *Opioid*, daß einen bestimmten Rezeptor besetzt und in der Folge die entsprechende Wirkung beim Patienten zeitigt, ist ein sogenannter *Agonist*. Ein *Opioid*, welches einen Rezeptor besetzt und keine der erwarteten Wirkungen hervorruft, also blockierend wirkt und einem aktiven Präparat den Zugang zum Rezeptor verbaut, wird als *Antagonist* bezeichnet.

Die Wirkung, die ein bestimmtes *Opioid* bei einem Patienten hat, hängt natürlich davon ab, an welchem der zuvor beschriebenen Rezeptoren dieses als *Agonist* oder als *Antagonist* wirksam ist. Zusätzlich ist seine Affinität zum jeweiligen Rezeptor wichtig und die Anwesenheit konkurrierender *Opioide* und deren Affinität zum gleichen Rezeptor.

Grundsätzlich gibt es drei verschiedene Gruppen von *Opioiden*, die nach ihrer Wirkung auch verschiedenen klinischen Indikationsbereichen zuzuordnen sind (nach Freye 1987):

* reine <i>Agonisten</i>	: Diese sind besonders zur Unterdrückung schwerer Schmerzen geeignet, beispielsweise intraoperativ
--------------------------	--

- * *Agonisten-Antagonisten* : Diese haben ihren Indikationsbereich in der postoperativen Schmerztherapie und der Behandlung chronischer Schmerzzustände.
- * *reine Antagonisten* : Solche Präparate werden dann eingesetzt, wenn die Wirkung von reinen *Agonisten* ganz oder teilweise aufgehoben werden soll. In der klinischen Anwendung geht es dabei häufig um die Atemdepression.

Die reinen *Agonisten* vermitteln ihre Wirkung hauptsächlich über die vorbeschriebenen μ -Rezeptoren. Dadurch werden tiefe Analgesie ausgelöst, Bradykardie, Atemdepression, Miosis, mäßige Blutdrucksenkung, muskuläre Rigidität, intestinale Motilitätshemmung und Sphinkterenspasmus.

Die gemischt wirkenden *Agonisten-Antagonisten* heben den μ -Rezeptor-vermittelten Anteil der Wirkung der *Agonisten* auf, das ist der Antagonismus. Über κ -Rezeptoren-Agonismus rufen sie selber eine schmerzstillende Wirkung hervor. Der Gesamterfolg ist Analgesie bei Aufhebung der atemdepressiven Wirkung der reinen *Agonisten*.

Reine *Antagonisten* üben ihre Wirkung mit unterschiedlicher Affinität zu den drei Rezeptorpopulationen μ , κ und δ aus, es besteht eine Präferenz für die μ -Gruppe. Da die Affinität dieser Substanzen zu den κ -Rezeptoren eher gering ist, sind gemischt wirkende *Opioide* mit κ -vermittelter Analgesie nur mit hohen Dosen zu antagonisieren.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über *Opioide* und ihre hauptsächliche Wirkweise.

Opioide, Analge- tika		Oxycorphen Oxycoden Morphin Codein	
Opioide, Agonisten - Antago- nisten		Pentazocin Nalbuphin Nalorphin Butorphanol Euprenorphin	
Antago- nisten		Naloxon Naltrexon	

Tab. 1: Agonistisch, agonistisch-antagonistisch und antagonistisch wirkende Opioide
(modifiziert nach F. Ciaramelli 1984)

4.1 Basisinformation

Nalbuphin ist ein Opioid - Analgetikum mit agonistisch - antagonistischer Wirkung auf die Opiatrezeptoren.

Nalbuphin ist eine halbsynthetische Substanz aus der *Phenanthren*-Reihe und chemisch ein *Thebain*-Abkömmling.

Die Strukturformel zeigt ein *Phenanthren*-Gerüst, am C-Atom Nummer 14 findet sich die für die analgetische Wirkung verantwortliche OH-Gruppe, die *Methylcyclobutyl*-Gruppe am 17. C-Atom ruft die antagonistische Wirkung hervor. Gegenüber dem *Morphin* besteht als weiterer Unterschied keine Doppelbindung zwischen den C-Atomen 7 und 8. Abbildung 1 zeigt die Strukturformeln von *Nalbuphin* und *Morphin* im Vergleich.

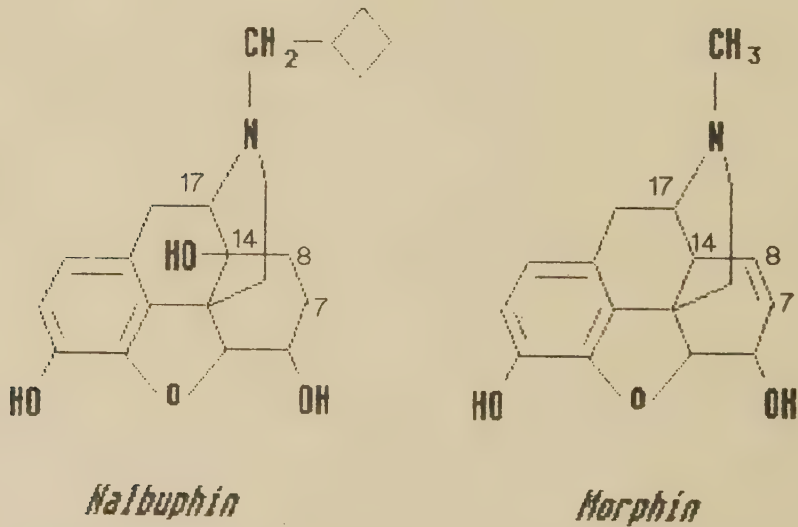


Abb.1: Strukturformeln von *Nalbuphin* und *Morphin*.

Nalbuphin ist unter dem Produktnamen *Nubain^R* als Injektionslösung zugelassen. Ein ml der Injektionslösung enthält *Nalbuphin*hydrochlorid 10 mg, Natriumsulfit max. 1,0 mg; als Konservierungsmittel: Propyl-4-Hydroxybenzoat 0,2 mg und Methyl-4-Hydroxybenzoat 1,8 mg in isotoner Citratpuffer Lösung.

Nalbuphin hat die Indikationsbereiche Analgesie mittlerer bis starker Schmerzen postoperativ, in der Geburtsphase, in der Gynäkologie und beim Myokardinfarkt. Daneben ist es zur Aufhebung der Atemdepression nach Gabe von Opiat-Agonisten geeignet, z.B. nach *Fentanyl*-gestützten Narkosen.

4.2 Pharmakologie

Nalbuphin wirkt als partieller Antagonist auf die μ -Rezeptoren und als Agonist auf die κ -Rezeptoren, auf die σ -Rezeptoren wurde keine zu sichernde Wirkung gefunden.

Tab.2 gibt einen Überblick über die Wirkung von *Nalbuphin*, *Oxymorphon* und *Naloxon* an den Opiatrezeptoren und die jeweiligen Effekte.

Typ der Opiat-Rezeptoren	μ -Rezeptor	κ -Rezeptor	σ -Rezeptor
<i>Oxymorphon</i>	Agonist	Agonist	keine signifikante Wirkung
<i>Nalbuphin</i>	partieller Antagonist	Agonist	keine signifikante Wirkung
<i>Naloxon</i>	Antagonist	Antagonist	Antagonist
Effekte der Rezeptoren	supraspinale Analgesie, Atemdepression, Euphorie	spinale Analgesie, Sedierung, Miosis	Psychotomimetische Effekte, Dysphorie, Vasomotor. und Atemstimulation

Tab.2: Wirkung von *Nalbuphin*, *Oxymorphon* und *Naloxon* an den Opiatrezeptoren (modifiziert nach F. Ciaramelli 1984)

* Analgetische Wirkung

Bei oraler Applikation hat *Nalbuphin* im Vergleich zum *Morphin* die halbe Wirkintensität; es ist 1,4-fach wirksamer als *Codein* und 3,4-fach wirksamer als *Pentazocin*.

* Antagonistische Wirkung

Nalbuphin hat ein Sechstel der antagonistischen Wirksamkeit von *Narlophin*, gegenüber *Naloxon* ist es 25-fach geringer wirksam. Es wirkt 16-fach stärker antagonistisch als *Pentazocin*; außerdem ist *Nalbuphin* in der Lage, die durch *Oxymorphon* induzierte Narkose und Atemdepression vollständig zu antagonisieren.

* Atemdepressive Wirkung

Nach einer Applikation von bis zu 10 mg *Nalbuphin* tritt keine Atemdepression auf. Bei einer Verabreichung von Dosen zwischen 10 und 30 mg ist eine Zunahme der atemdepressiven Wirkung zu beobachten. Bei Dosierungen über 30 mg ist keine weitere Zunahme der Atemdepression zu beobachten. *Nalbuphin* unterliegt bezüglich der Atemdepression einem *ceiling effect*.

* Wirkung auf den Kreislauf

Nalbuphin ruft keine Abnahme von Pulsfrequenz, arteriellem Blutdruck, Herzindex und Schlagarbeit hervor. Ein Anstieg des Pulmonalarteriendruckes und des Verschlußdruckes der pulmonalen Kapillargefäße wird durch *Nalbuphin* nicht hervorgerufen, der pulmonale Gefäßwiderstand nimmt nicht zu. Ein Anstieg der Herzarbeit findet nicht statt.

* Weitere Wirkungen und Nebenwirkungen

Auf die gastrointestinale Motilität wirkt *Nalbuphin* weit-
aus weniger als reine *Agonisten*, die maximale Hemmung
nach hoher Dosierung beträgt 30 %.

Nalbuphin durchdringt sehr schnell die Plazentarschranke,
eine Beeinträchtigung der Vitalfunktionen beim Neugebore-
nen konnte nach *Dadabhoy et al. (1985)* nicht nachgewie-
sen werden.

Die Ausprägung der Nebenwirkungen von *Nalbuphin* sind
durch seine Wirkung auf die Opiatrezeptoren zu erklären;
quantitativ steht dabei mit 36 % der Fälle die Sedierung im
Vordergrund (siehe Abb. 2).

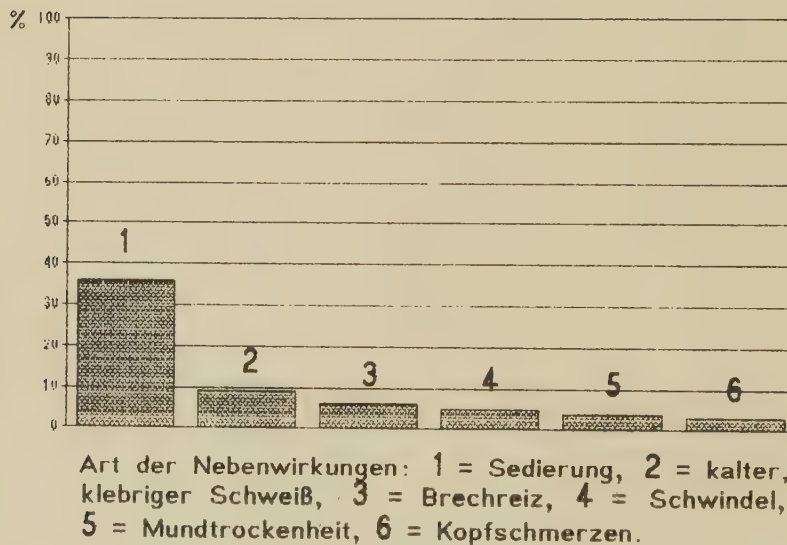


Abb. 2: Prozentuales Auftreten verschiedener Nebenwirkungen nach *Nalbuphin*-Applikation.

* Abhängigkeitspotential

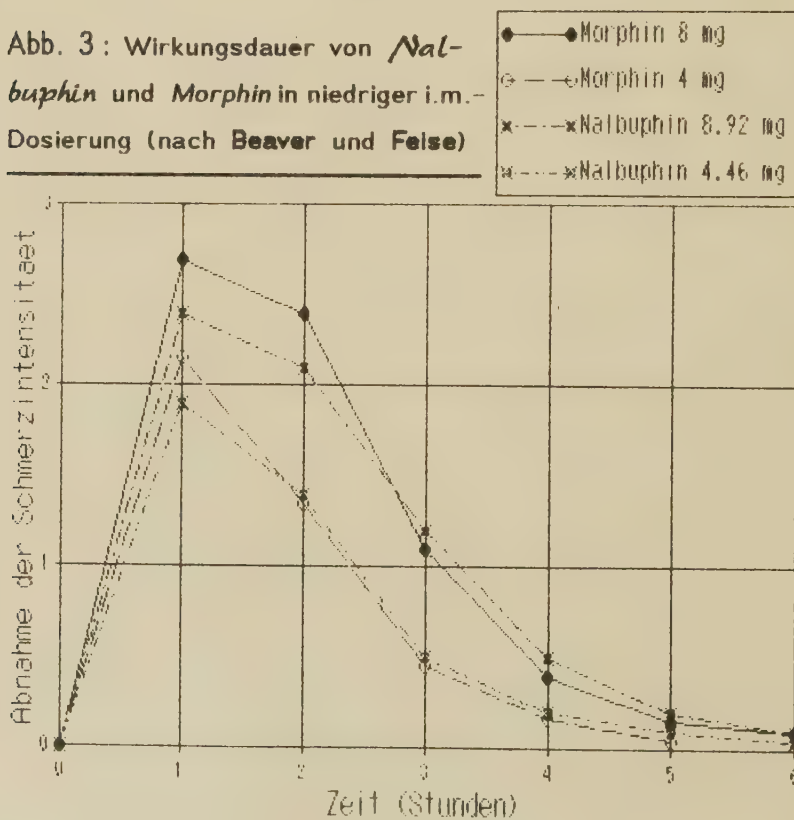
Das Suchtpotential von *Nalbuphin* wird nach allen bisherigen Erkenntnissen als sehr gering bewertet. *Jasinski* fand 1977, daß *Nalbuphin* nicht euphorisierend wirkt. Bei teilentzogenen Süchtigen verstärkt *Nalbuphin* die Entzugerscheinungen. Wahrscheinlich ruft *Nalbuphin* keine morphinartige Abhängigkeit hervor.

Um ein Entzugssyndrom auszulösen, ist nach *Ciaramelli* (1984) gegenüber *Morphin* die 250 fache *Naloxon* - Dosis nötig.

4.3 Ergebnisse anderer Untersuchungen

Beaver und Feise untersuchten schon 1978 die analgetische Potenz von *Nalbuphin* im Vergleich zu *Morphin*. Dabei fanden sie, daß die Gesamtwirkung von *Nalbuphin*, bezogen auf Gewichtsbasis, ungefähr 0,8- bis 0,9-mal so stark wirksam ist wie *Morphin*. Die Maximalwirkung (peak effect) ist beim *Nalbuphin* ca. 0,7- bis 0,8-mal so hoch wie beim *Morphin*. In derselben Arbeit untersuchten sie die Wirkdauer von *Nalbuphin* ebenfalls im Vergleich zu *Morphin*. 20 mg *Nalbuphin* entsprechen in ihrer analgetischen Wirkung ungefähr 14 mg *Morphin*. Beim erwachsenen Menschen bewirken 10 mg eine ca. dreistündige Analgesie (siehe Abb. 3).

Abb. 3: Wirkungsdauer von *Nalbuphin* und *Morphin* in niedriger i.m.-Dosierung (nach Beaver und Feise)



1984 verglichen Alon und Mitarbeiter *Nalbuphin* und *Morphin* in einer Doppelblindstudie bezüglich der analgetischen Wirkung. Sie fanden, daß schon 15 Minuten nach der intramuskulären Verabreichung beide Substanzen eine gute Analgesie bewirken. Bis zur 60. Minute findet eine Verstärkung dieser Wirkung statt; einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Wirkung von 20 mg *Nalbuphin* und 10 mg *Morphin* fand Alon nicht (siehe Abb. 4).

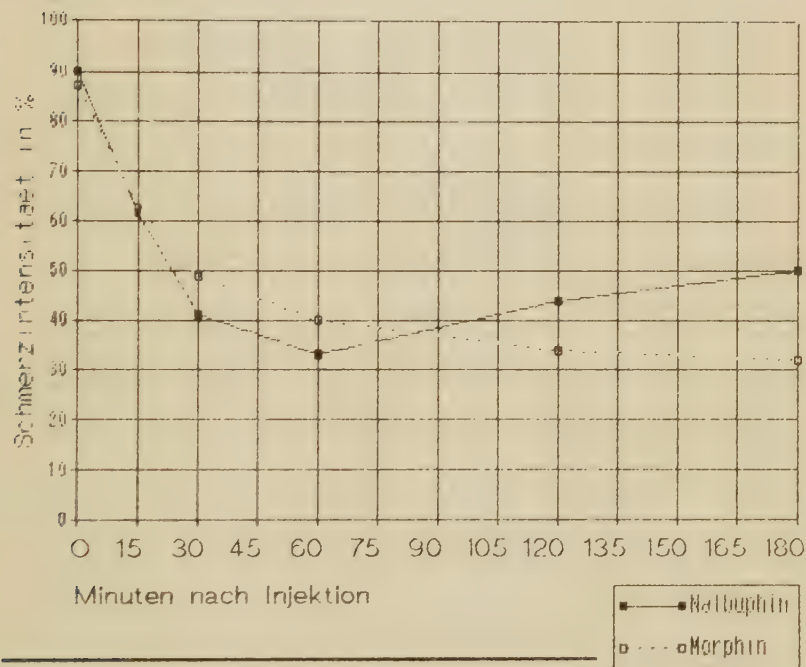


Abb. 4: Abnahme der Schmerzintensität nach *Nalbuphin* und *Morphin*, bei der Schmerzintensität bedeuten 100% "unerträglicher Schmerz", 0% "schmerzfrei".
(nach Alon et al. 1984)

Houde (1976) und Tammisto und Tigerstedt (1977) verglichen die analgetische Wirkung von *Nalbuphin* mit der von *Pentazocin*; sie fanden eine auf Gewichtsbasis bezogen stärkere Wirksamkeit beim *Nalbuphin*.

Im Vergleich zu *Pethidin* fanden *Jaffe* und *Martin* (1980) eine deutlich längere Wirksamkeit von *Nalbuphin*, nämlich durchschnittlich 2-4 Stunden beim *Pethidin* gegenüber 3-6 Stunden bei *Nalbuphin*. *Brock-Utne* et al. berichteten 1985, daß 20 mg *Nalbuphin* i.m. eine längere Wirkdauer erreichten als 100 mg *Pethidin* i.m..

Abb. 5 zeigt die Entwicklung der Atemminutenvolumina nach Gabe von *Nalbuphin* und *Buprenorphin* nach einer Arbeit von *Probst* und Mitarbeiter 1984. Nach einer Doppelblindstudie mit 50 Patienten kam es nach Applikation von 0,3 mg *Buprenorphin* bei 4 von 24 behandelten Patienten zu einer kurzfristig beatmungspflichtigen Atemdepression. Bei 26 mit 20 mg *Nalbuphin* behandelten Patienten trat keine relevante Atemdepression auf.

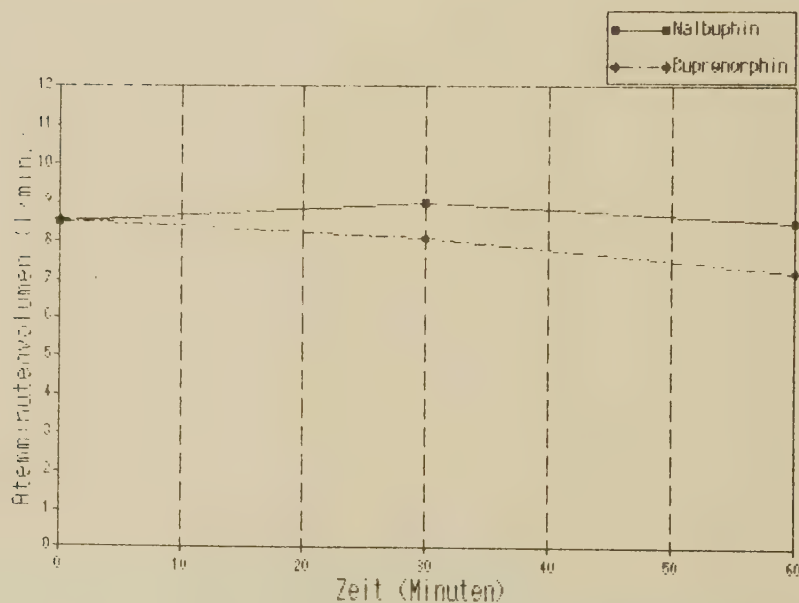


Abb. 5: Die Atemminutenvolumina nach 20 mg *Nalbuphin* und nach 0,3 mg *Buprenorphin* (nach *Probst* 1984)

Schäfer und Mitarbeiter untersuchten 1986 die analgetische Wirkung von *Nalbuphin* im Vergleich zu *Tramadol*. 1987 machte die gleiche Gruppe Untersuchungen über *Nalbuphin* versus *Piritramid*. Weitere Arbeiten über Wirkungseintritt und Wirkungsdauer berichteten Schaer et al. (1987) und Bailey et al. (1987). Nach diesen Arbeiten tritt die analgetische Wirkung nach intravenöser Injektion von 20 mg *Nalbuphin* beim Erwachsenen (70 kg) nach 2 - 10 Minuten ein. Nach ca. 30 - 60 Minuten ist das Wirkmaximum erreicht. Bei einer Einzeldosis von 20 mg (0,3 mg/kg KG) hält die Wirkung etwa 3 - 6 Stunden an.

Bezüglich der antagonistischen Wirkung berichteten Schmidt und Mitarbeiter (1983), daß *Nalbuphin* in dieser Hinsicht eine höhere Potenz als viele andere Substanzen aus der klinischen Anwendung hätte. Als erste untersuchten 1982 Magruder et al. die Antagonisierung der opiatinduzierten Atemdepression mittels *Nalbuphin* am Menschen.

Abb. 6 zeigt das Verhalten des Atemminutenvolumens bei Antagonisierung einer Fentanyl - bedingten Atemdepression.

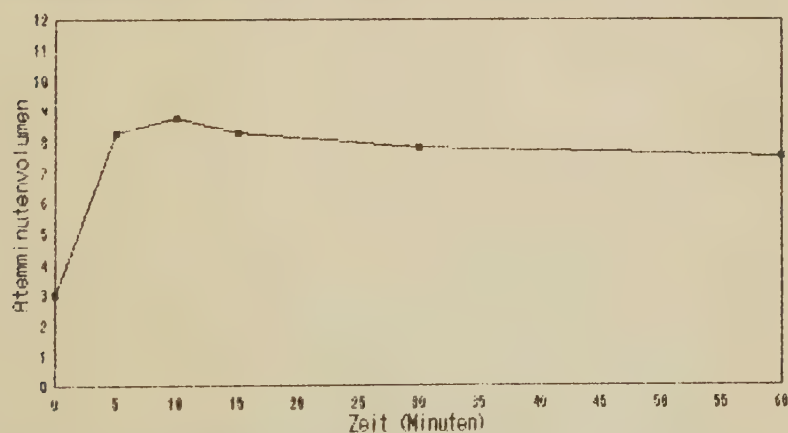


Abb. 6 : Das Atemminutenvolumen bei Antagonisierung einer Fentanylbedingten Atemdepression mit 20 mg Nalbuphin
nach LATASCH et al. (1984)

Teichmüller et al. untersuchten 1985 die μ -antagonistische Wirkung von *Nalbuphin* auf die Atmung. Die Abb.7 und 8 zeigen das Verhalten von Atemminutenvolumen und Atemfrequenz nach Gabe von Fentanyl und (10 μ g/kg KG i.v.) und nachfolgender Applikation von *Nalbuphin* (20 mg i.v.)

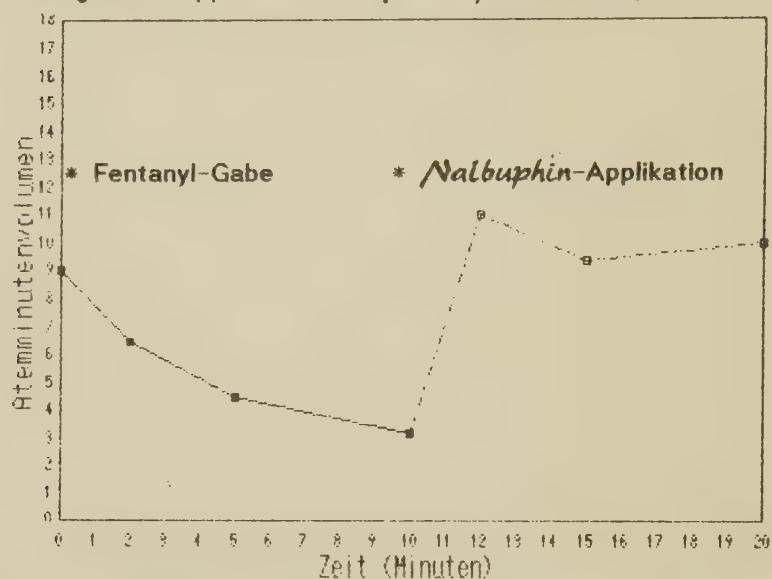


Abb.7: Das Atemminutenvolumen nach Gabe von Fentanyl und nachfolgender *Nalbuphin*-Applikation.

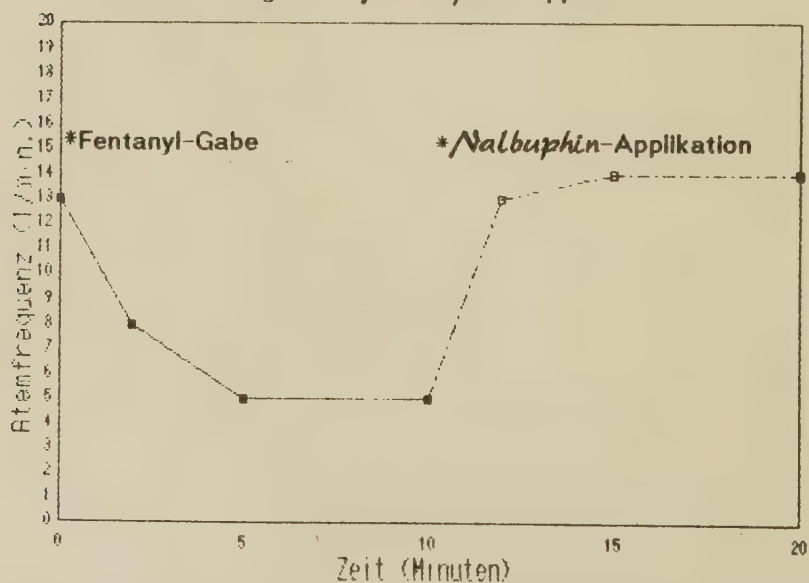


Abb.8: Die Atemfrequenz nach Fentanyl-Gabe und nachfolgender *Nalbuphin*-Applikation. Nach Teichmüller (1985)

Die Dosis-Wirkungs-Beziehung der antagonistischen Wirkung von *Nalbuphin* untersuchten 1983 unter anderen Zsigmond et al. bei 10 Patienten, die eine Atemdepression durch eine mittlere Fentanyl-dosis von $11,1 \mu\text{g/kg KG}$ ($\pm 4,3 \mu\text{g/kg}$) hatten. Diese Atemdepression konnte durch im Mittel $0,23 \text{ mg pro kg KG}$ ($\pm 0,08 \text{ mg/kg}$) *Nalbuphin* i.v. aufgehoben werden. Die Dosis entspricht einer Gabe von 15 mg für den 70 kg schweren Erwachsenen.

Die Auswirkung auf hämodynamische und respiratorische Parameter der *Nalbuphin*-applikation stellten 1985 Stoyanow, Krumholz, Müller und Hempelmann vor. Danach war keine wesentliche Beeinträchtigung der Hämodynamik durch *Nalbuphin* intraoperativ zu verzeichnen. Die respiratorischen Parameter waren bei *Nalbuphin*-Gabe nach Opiat-gestützten Narkosen (z.B. *NLA*) besser als vor Gabe. Nach reinen *Halothan*-Narkosen war die respiratorische Situation durch *Nalbuphin* verschlechtert.

05 Vorliegende Untersuchung

05.1 Zielvorstellungen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit von *Nalbuphin* in einem speziellen Einsatzbereich zu erfassen und zu dokumentieren.

Nalbuphin soll als Analgetikum bei Patienten eingesetzt werden, die nach einem ausgedehnten Trauma und operativer Versorgung, nach großen operativen Eingriffen mit erheblichem Blutverlust oder Volumenverschiebungen auf der Intensivstation einer kurz- bis mittelfristigen Respiratortherapie zugeführt werden müssen.

Bei diesen Patienten, die sich in einer sensiblen Phase der allgemeinen Stabilisierung befinden, soll *Nalbuphin* auf seine Wirksamkeit als potentes Analgetikum untersucht werden.

Darüber hinaus soll die Verträglichkeit des Präparates für diesen Einsatzbereich dokumentiert werden. Wesentliches Ziel ist hier die Erfassung der Auswirkungen auf die vitalen Funktionen.

Des weiteren sollen in diesem Zusammenhang Einflüsse der Behandlung mit *Nalbuphin* auf Stabilisierungsvorgänge nach den oben beschriebenen Schock- und schockähnlichen Zuständen erfasst werden. Hier ist die Frage nach depressiven Wirkungen mit Verlängerung der Stabilisierungsvorgänge von Bedeutung. Insbesondere soll die Wirkung auf die Kreislagsituation in dieser Phase Beachtung finden.

5 Vorliegende Untersuchung

5.2 Methodik

In der Arbeit wurden insgesamt 30 Patienten mit *Nalbuphin* behandelt. Die Untersuchung wurde als offene, unkontrollierte Studie durchgeführt. Die Studiendauer betrug jeweils 24 Stunden.

Die Patienten erhielten grundsätzlich zu Beginn der Untersuchung eine Bolusinjektion von 20 mg *Nalbuphin* intravenös. Nach 10 Minuten wurde eine kontinuierliche Applikation über eine Dauerperfusorpumpe (Braun Melsungen) in standardisierter Dosierung durchgeführt.

Alle Patienten befanden sich zu Beginn der Studie unter volumenkontrollierter Respiratortherapie (Siemens Servoventilator 900 C). Die Indikation zur Beatmung bestand bei allen als kurz- bis mittelfristige Nachbeatmung. Die Respirator-entwöhnung war bei allen Probanden innerhalb kurzer Zeit anzustreben.

Zusätzlich zur oben genannten Perfusorapplikation wurden bei außergewöhnlichen Schmerzzuständen Bolusinjektionen von 10 bis 20 mg *Nalbuphin* intravenös gegeben. Solche Situationen konnten häufig durch pflegerische Maßnahmen, wie zum Beispiel *endotracheale Absaugung*, Lagerung etc., oder auch durch therapeutische Interventionen hervorgerufen werden.

Im Sinne einer in der intensivmedizinischen Therapie üblichen

Analgo-Sedierung wurde allen Patienten als Begleitmedikation *Midazolam* als Sedativum in bedarfsadaptierter Dosierung intravenös verabfolgt.

Wurden Patienten nach einem operativen Eingriff in die Studie einbezogen, sollte der Beginn, d.h. die erste Bolusinjektion, mindestens eine Stunde Abstand zu einer Opiatgabe im Rahmen der Anästhesie (z.B. *Fentanyl*) haben. Mit diesem zeitlichen Abstand sollte eine partiell antagonistische Wirkung von *Nalbuphin* auf das zuvor verabreichte Opiat verhindert werden. Bei zwischenzeitlichem Analgetikumbedarf war *Buprenorphin* einzusetzen in einer Dosierung von 0,1 bis 0,3 mg.

In einem vorgegebenen zeitlichen Raster wurden die folgenden exakten Messungen vorgenommen:

- * Pulsfrequenz
- * Blutdruck
- * zentraler Venendruck
- * Hauttemperatur
- * Rektaltemperatur.

Zu den gleichen Zeitpunkten wurden Beobachtungen besonderer Reaktionen protokolliert:

- * Unruhe
- * Schwitzen
- * Hust- und Würgereize
- * Tubuskauen
- * Abwehrbewegungen.

Neben der Erfassung der Vitalparameter und der Reaktionen wurden nach anderer zeitlicher Einteilung Blutgasanalysen durchgeführt (corning bloodgasanalyzer 170). Zur Beurtei-

lung der Reaktionen im Postaggressionsstoffwechsel wurden Serum-Laktatspiegel gemessen und der Urin halbquantitativ auf Ketonkörper untersucht.

Alle Patienten befanden sich während der gesamten Studiedauer unter intensivmedizinischer Überwachung mit üblichem Monitoring.

Nach Ablauf der 24stündigen Untersuchung wurde vom Arzt die Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Nalbuphin* für den jeweiligen Patienten an Hand einer Vier-Punkte-Skala (siehe Seite 041) beurteilt.

Letztlich wurde auch der Patient selbst an Hand einer Vier-Punkte-Skala nach seinem subjektiven Eindruck über die Wirksamkeit der analgetischen Behandlung und der allgemeinen Verträglichkeit befragt.

5 Vorliegende Untersuchung

5.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

5.3.1 Allgemeine Kriterien

Das Prüfkollektiv bestand aus Patienten der Intensivstation des Institutes für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Stadtkrankenhauses Hanau.

Insgesamt wurden 30 Patienten in die Untersuchung einbezogen, 23 Männer und 7 Frauen. Tab. 3 zeigt die demographischen Daten.

	Minimum	Maximum	Mittelwert
Alter (Jahre)	25	80	60.4
Gewicht (kg)	55.0	90.0	74.0
Größe (cm)	157	181	170.7

Tab. 3: Demographische Daten

Zwei weitere Patienten, die zunächst mit in die Studie aufgenommen wurden, mußten später eliminiert werden. Ein Patient wurde wegen eines Re-Eingriffes aus der Wertung

genommen, ein zweiter wurde nicht in die Auswertung einbezogen, weil schon nach der Bolusinjektion die Indikation für eine hochpotente Analgesie nicht mehr vorlag.

Bei allen Patienten bestand ein Zustand nach einem Schock oder einem Ereignis, daß diesem physiologisch vergleichbar ist. Bei 22 von 30 Patienten bestand dieses Ereignis in einem operativen Eingriff an den großen abdominalen Gefäßen. Bei diesem Eingriff kommt es zu erheblichen Volumenumverteilungsprozessen, z.B. beim Abklemmen oder der Wiederfreigabe des aortalen Blutflusses. Die anderen 8 Patienten hatten eine traumatische oder intraabdominelle Blutung vor Aufnahme in die Untersuchung.

Ein Patient von 30 gehörte der ASA-Kategorie I an, 15 erfüllten die Bedingungen der Kategorie II, 14 gehörten zur Kategorie III.

Die Studie wurde im Einklang mit den gesetzlichen Bestimmungen und der Deklaration von Helsinki (siehe Anhang) ausgeführt. Die Aufnahme in die Studie hing von der Zustimmung der Patienten ab. Bei eingeschränkter Bewußtseinslage (Schock) konnte die Behandlung mit *Nalbuphin* bei Vorliegen einer medizinischen Notwendigkeit durchgeführt werden.

5 Vorliegende Untersuchung

5.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

5.3.2 Einschlußkriterien

Grundsätzlich wurden Patienten in die Studie aufgenommen, die nach Schocksyndromen (traumatischer Schock, chirurgischer Eingriff) Aufnahme auf der Intensivstation fanden und zunächst kontrolliert beatmet werden mußten.

Voraussetzung war die Zugehörigkeit zur Kategorie I, II, oder III nach der *Classification of physical status* der *American Society of Anesthesiologists (ASA)*.

Das Lebensalter mußte zwischen 18 und 80 Jahren liegen.

Für die Einbeziehung in diese Studie mußte bei den entsprechenden Patienten eine absolute Notwendigkeit zur Behandlung mit einem hochpotenten Opioid bestehen.

Die Patienten mußten vor Beginn der Untersuchung ihre Einverständnis zur Behandlung mit *Nalbuphin* geben. Die Zielsetzung dieser Arbeit brachte es mit sich, daß auch bewußtseinseingeschränkte Menschen mit *Nalbuphin* therapiert wurden. In diesen Fällen war es Voraussetzung, daß der behandelnde Arzt diese Form der Therapie als für den Patienten notwendig dokumentierte.

5 Vorliegende Untersuchung

5.3 Beschreibung des Patientenkollektivs

5.3.3 Ausschlußkriterien

Es wurden Patienten prinzipiell von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen, wenn eine oder mehrere der folgenden Diagnosen für sie zutrafen:

- * Schädel-Hirn-Trauma
- * Hirnmetastasen
- * gesteigerter intrakranieller Druck
- * chronische Atemwegserkrankungen
- * Frauen in der Gravidität
- * stillende Mütter
- * schwere renale Funktionsstörungen
- * schwere hepatische Funktionsstörungen
- * schwere Herzinsuffizienz
- * Überempfindlichkeit gegenüber *Nalbuphin*
- * Einnahme von Monoaminoxidasehemmern innerhalb der letzten zwei Wochen vor Studienbeginn oder während der Studiendauer
- * Verabreichung von Opioiden innerhalb von sechs Stunden vor Studienbeginn (außer Fentanyl zur Narkosedurchführung)
- * Drogensucht und Alkoholabhängigkeit
- * Schocksyndrome, die nicht mit Schmerzen verbunden sind (z.B. septischer Schock, Endotoxinschock).

6 Klinischer Untersuchungsverlauf

6.1 Exakte Messungen

* Messung der Vitalfunktionen

In allen Fällen wurde der Blutdruck invasiv über einen in der A. radialis platzierten Katheter gemessen. Die Pulsfrequenz wurde über EKG-Monitoring, wie auf Intensivstationen üblich, erfaßt. Diese Messungen wurden nach dem folgenden Programm durchgeführt und dokumentiert:

- # vor der ersten *Nalbuphin*-Applikation
- # nach 5 Minuten
- # nach 10 Minuten
- # nach 15 Minuten
- # nach 30 Minuten
- # nach 45 Minuten
- # nach 60 Minuten
- # weiter in stündlichem Rhythmus.

Im gleichen Zeitraster wurde der zentralvenöse Druck gemessen.

Haut- und Rektaltemperatur wurden ebenfalls nach dem oben beschriebenen Zeitablauf gemessen und protokolliert.

* Laborchemisch bestimmte Parameter

Vor der ersten *Nalbuphin*-Injektion und dann in vierstündigem Abstand wurden Blutgasanalysen mit folgenden Parametern durchgeführt:

- # pO_2 - arteriell
- # pO_2 - venös
- # pH-Wert

- # O₂ - Sättigung - arteriell
- # pCO₂
- # Basenüberschuß
- # Standard - Bikarbonat.

Zu den gleichen Zeitpunkten wurde der Serum - Laktatspiegel bestimmt.

Zum Zeitpunkt der Extubation wurden Blutgasanalyse und Laktatspiegelbestimmung zusätzlich wie folgt durchgeführt:

- # direkt vor der Extubation
- # 1 Stunde nach erfolgter Extubation.

Der jeweilige FiO₂ im Rahmen der Respiratortherapie wurde zusammen mit den Blutgasanalysen dokumentiert, ebenso eventuell durchzuführende Korrekturen des Säure - Basen - Haushaltes mit Bikarbonat oder Säureäquivalenten.

In einem groben zeitlichen Raster :

- # vor der ersten *Nalbuphin* - Injektion
- # nach 12 Stunden
- # nach 24 Stunden

wurden zudem der Serum - Kreatininwert und der Serum - Harnstoffwert laborchemisch ermittelt.

Die Urinproduktion wurde alle 2 Stunden quantitativ erfaßt, der Urin wurde zu diesen Zeitpunkten halbquantitativ auf das Vorhandensein von Ketonkörpern untersucht.

* Weitere Beobachtungen

Neben den vorgenannten exakten Messungen und laborche-

mischen Bestimmungen wurden stündlich alle wesentlichen Beobachtungen am jeweiligen Patienten im Protokoll vermerkt. Insbesondere wurde hier auf die folgenden Punkte geachtet:

- # Unruhezustände
- # Schweißausbruch
- # Schmerzäußerungen
- # Muskelzittern
- # Tubuskauen
- # Husten- und Würgereize.

6 Klinischer Untersuchungsverlauf

6.2 Globale Beurteilungen

Nach Abschluß eines jeden Studienfalles wurden globale Beurteilungen vorgenommen. Hier standen drei Punkte zur Bewertung an:

- # Analgetische Wirksamkeit
- # Tubustoleranz
- # Verträglichkeit.

Bei der Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit und der Verträglichkeit wurde zusätzlich zur ärztlichen Bewertung der subjektive Eindruck der Patienten erfragt. Die Tubustoleranz wurde nur ärztlich beurteilt.

Grundsätzlich stand für diese Beurteilungen eine Skala mit jeweils vier Qualitäten zur Verfügung:

- # 1 = sehr gut
- # 2 = gut
- # 3 = mäßig
- # 4 = schlecht.

* Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit durch den Arzt

Hier fanden insbesondere die folgenden Faktoren Berücksichtigung:

- # direkte Schmerzäußerungen
- # indirekte Schmerzzeichen
- # vegetative Symptome
- # starke Unruhe
- # Schweißausbrüche.

Grundsätzlich ging in diese Beurteilung auch der Bedarf an

Begleitmedikamenten (z.B. Sedativa) ein (siehe auch Abschnitt 6.3 Begleitmedikation).

Dieser Punkt der globalen Beurteilung wurde in eine Aussage über die analgetische Wirksamkeit unter Respiratortherapie und eine solche nach Extubation getrennt. Wichtigster Unterschied: Während der Respiratortherapie wurde eine typische Analgo-Sedierung durchgeführt, zum Analgetikum *Nalbuphin* wurde ein Sedativum kombiniert. Nach der Extubation wurde kein Sedativum mehr gegeben.

* Beurteilung der Tubustoleranz durch den Arzt

Aus dem Untersuchungsprotokoll wurden für diesen Punkt die folgenden Beobachtungen herangezogen:

- # Tubuskauen
- # gezielte Abwehrbewegungen
- # Husten- und Würgereize.

* Beurteilung der Verträglichkeit durch den Arzt

Grundlage dieser Beurteilung war die genaue Beobachtung aller Zwischenfälle und ihre Zuordnung zu einer möglichen Nebenwirkung der *Nalbuphin*therapie. Diese Zuordnung wurde durch den folgenden Zusammenhangskatalog bestimmt:

- # 1 = gesichert
- # 2 = wahrscheinlich
- # 3 = möglich
- # 4 = bedingt möglich
- # 5 = fraglich
- # 6 = nicht zu beurteilen.

Gleichzeitig wurde eine eventuell erforderliche Therapie der aufgetretenen Nebenwirkungen eingeleitet und dokumentiert.

In diesem Zusammenhang wurde die Notwendigkeit, die Behandlung mit *Nalbuphin* vorzeitig abubrechen, kritisch geprüft.

Weiter fanden die folgenden Reaktionen bei der ärztlichen Beurteilung der Verträglichkeit der *Nalbuphin*-Behandlung wesentliche Berücksichtigung:

- # Kreislaufdepression nach Bolusinjektion
- # Veränderungen der Blutgasanalysen
- # Veränderung der Stoffwechselfparameter.

* Beurteilungen durch den Patienten

Abschließend wurde der Patient nach der 24stündigen Untersuchung zur Wirksamkeit der Analgesie befragt; er wurde in diesem Zusammenhang aufgefordert, die Schmerzausschaltung mit der vorbeschriebenen 4 - Punkte - Skala zu qualifizieren.

Bezüglich der Verträglichkeit der Behandlung wurde ebenso verfahren.

6 Klinischer Untersuchungsverlauf

6.3 Vormedikation und Begleitmedikation

6.3.1 Vormedikation

Als Vormedikation wurden alle sedierenden und analgesierenden Medikamente dokumentiert, die den Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden vor Beginn der Untersuchung gegeben wurden.

Von 30 Patienten waren 28 in typischer Weise prämediziert. Diese hatten vor dem operativen Eingriff *Phetidin* und *Promethazin* erhalten. Die höchste *Phetidin*-Dosis lag bei 75 mg, die geringste bei 40 mg. Beim *Promethazin* wurden maximal 50 mg verabreicht, die kleinste Dosis lag bei 37,5 mg.

Alle Patienten hatten im Rahmen der Allgemeinanästhesie *Fentanyl* erhalten; die kleinste Dosis betrug 0,1 mg, die höchste Dosis lag bei 1,6 mg.

Zwischen der letzten *Fentanyl*applikation und dem Beginn der Untersuchung wurde ein zeitlicher Mindestabstand von einer Stunde eingehalten, um bei Injektion von *Nalbuphin* eine partiell antagonistische Wirkung auf das *Fentanyl* weitgehend auszuschließen.

In diesem Zeitraum wurde *Midazolam* als Sedativum eingesetzt; zum Zwecke der Analgesie wurde bei dringendem Bedarf *Buprenorphin* in der kleinsten notwendigen Dosierung verabreicht. Die mittlere Gesamtdosis betrug 0,162 mg, die kleinste Dosis lag bei 0,1 mg, die höchste bei 0,48 mg.

Insgesamt erhielten 11 von 30 Patienten *Buprenorphin* in dieser Form als Vormedikation.

Bei 2 Patienten wurde *Dehydrobenzperidol* als Vormedikation eingesetzt; 1 Patient erhielt 350 mg *Ketamin* während der Vorbehandlung.

Bei 28 von 30 Patienten wurde im Rahmen der Narkoseeinleitung ein *Babiturat* eingesetzt.

6 Klinischer Untersuchungsverlauf

6.3 Vormedikation und Begleitmedikation

6.3.2 Begleitmedikation

In typischer Weise wurde das Analgetikum *Nalbuphin* im Verlauf der Untersuchung in der Phase unter volumenkontrollierter Beatmung mit einem Sedativum kombiniert.

Aus der Reihe der *Benzodiazepine* wurde als kurz wirksame Substanz *Midazolam* eingesetzt. Die Dosierung lag anfangs bei Bolusinjektionen von 3–5 mg stündlich; im späteren Verlauf unter Entwöhnung von der Respiratortherapie wurde *Midazolam* nur noch vereinzelt bei Bedarf gegeben. Im Mittel lag die Gesamtdosis bei 37,862 mg, die höchste Patientendosis betrug 170 mg im Verlauf von 24 Stunden.

Bei 3 von 30 Patienten wurde als Begleitmedikation *Dehydrobenzperidol* in einer mittleren Dosierung von 13,333 mg eingesetzt. 1 Patient bekam im Verlauf der Studie 4 mg *Promethazin*.

In einigen Fällen wurde *Buprenorphin* im Verlauf der Studie gegeben. Bei 6 von 30 Patienten lag der Zeitpunkt der Verabreichung kurz vor Ende des Untersuchungszeitraumes und entsprang bezüglich der Indikation der allgemeinen Stationsroutine. Eine begründete medizinische Indikation für den Einsatz eines weiteren Analgetikums lag nicht vor, insbesondere keine mangelhafte Analgesie durch *Nalbuphin*. Einen wesentlichen Einfluß auf den jeweiligen Untersuchungsverlauf hatten diese *Buprenorphin*applikationen nicht.

Bei einem Patienten wurde *Buprenorphin* in einer Gesamtdosis von 0,6 mg in den ersten sechs Stunden der Untersuchung bei nicht ausreichender Analgesie durch *Nalbuphin* gegeben. Nach der ersten erfolgten *Buprenorphingabe* war eine erfolgreiche Therapie alleine mit *Nalbuphin* bei diesem Patienten nicht möglich. Bei kritischer Überprüfung stand für diesen Untersuchungsfall die Tatsache außer Zweifel, daß die standardisierte Anfangsdosierung von *Nalbuphin* hier nicht ausreichend war. Eine entsprechende Dosiserhöhung hätte den Einsatz von *Buprenorphin* überflüssig gemacht.

6 Klinischer Untersuchungsverlauf

6.4 *Nalbuphin*-Applikation und *Nalbuphin*-Dosierung

Am Beginn stand jeweils die intravenöse Injektion von 20 mg *Nalbuphin*; diese Dosierung wurde grundsätzlich nicht verändert.

Nach 10 Minuten wurden alle Patienten mit kontinuierlicher *Nalbuphin*-Zufuhr mittels einer Perfusor-Spritzenpumpe behandelt.

Aus Gründen der Standardisierung und nicht zuletzt wegen praktischer und sicherer Handhabung auf der Intensivstation wurde nach folgendem Dosierungsschema verfahren:

- * 10 Minuten nach der o.g. Bolusinjektion wurde mit der Gabe von 15 mg/h *Nalbuphin* begonnen. Danach wurde die Reduktion der kontinuierlichen Dosierung an den klinischen Gegebenheiten orientiert.

Nach voranschreitender Stabilisierung wurde die Indikation zur Entwöhnung von der Respiratortherapie gestellt. Zum gleichen Zeitpunkt wurde die kontinuierliche *Nalbuphin*-Zufuhr reduziert. Die wesentlichen Indikatoren für diesen Zeitpunkt waren:

- # stabile Kreislaufverhältnisse
- # zentralvenöser Druck normwertig
- # kontinuierliche Urinproduktion
- # periphere Erwärmung nach Zentralisation abgeschlossen
- # Blutgasanalysen unter einem FiO_2 von 0,3 bei CMV-Beatmung im Normbereich
- # Serum-Laktatspiegel rückläufig oder stationär.

Die Dosisanpassung wurde nun wie folgt vorgenommen:

- * Erster Schritt: Reduktion auf kontinuierliche Zufuhr von 10 mg/h *Nalbuphin*.

Nach Einsetzen der Spontanatmung wurde die Respiratortherapie angepaßt; es wurde nun eine SIMV-Beatmung durchgeführt. Die begleitende Sedierung wurde abgesetzt.

- * Zweiter Schritt: Reduktion der kontinuierlichen *Nalbuphin*-Gabe auf 5 mg/h.

Zu diesem Zeitpunkt wurde die Respiratortherapie beendet; die Patienten atmeten jetzt spontan durch den noch belassenen Endotrachealtubus.

- * Dritter Schritt: Abschluß der kontinuierlichen *Nalbuphin*-Applikation.

Extubation unter weiterer Kontrolle der Blutgaswerte.

In jeder Phase der Untersuchung, auch nach der Extubation, wurden bei starken Schmerzen zusätzlich *Nalbuphin*-Einzeldosen in einer Dosierung von 10 oder 20 mg intravenös verabreicht. Ebenso wurde vor schmerzauslösenden Maßnahmen, z.B. endotrachealer Absaugung, verfahren.

Die kontinuierlichen *Nalbuphin*applikationen über Perfusor wurden außerhalb des vorgegebenen Schemas nicht verändert. Da der jeweilige klinische Zustand und die fortschreitende Stabilisierung bei jedem Patienten unterschiedlichen Verlauf zeigten, konnte es keinen einheitlichen Zeitpunkt für die Veränderung der *Nalbuph*indosis geben. Entsprechend mußten auch die Gesamtmengen des kontinuierlich gegebenen *Nalbuphins* sein.

Die gemittelte Gesamtdosis des über Perfusor gegebenen *Nalbuphins* lag bei 157,9 mg, die höchste bei einem Patienten eingesetzte Menge betrug 360 mg. Abb. 9 zeigt einen Überblick über die einzelnen Gesamtdosen.

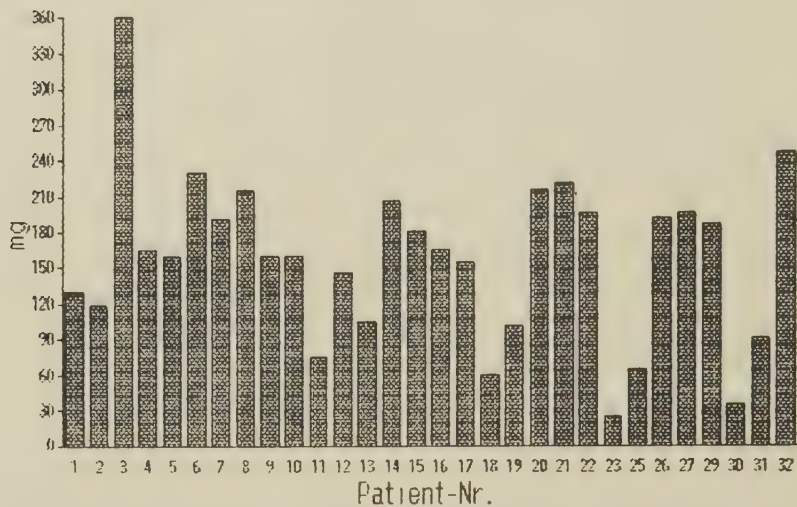


Abb. 9: Einzeldarstellungen der Gesamtdosis *Nalbuphine* über Perfusor

In Abhängigkeit von der jeweilig vorliegenden Situation waren auch die Anzahl und die Gesamtdosis der *Nalbuphine*-Einzelinjektionen sehr unterschiedlich. Wesentlichen Einfluß hatten hierauf natürlich schmerzauslösende pflegerische und sonstige Maßnahmen, die nicht zu standardisieren waren. Die mittlere Gesamtdosis der *Nalbuphine*-Einzeldosen betrug 88 mg die höchste Gesamtmenge für einen Patienten lag bei 190 mg.

Pat. Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
mg	100	50	60	60	70	120	80	160	100	80	80	20	120	190	70
Pat. Nr.	16	17	18	19	20	21	22	23	25	26	27	29	30	31	32
mg	40	100	80	60	70	60	80	20	50	160	160	60	90	70	180

Tab. 4: Gesamtdosen *Nalbuphine*bolusinjektionen

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.1 Kreislaufparameter

7.1.1 Pulsfrequenz

Die Aufstellung der Mittelwerte der Pulsfrequenzen zu den einzelnen Messzeitpunkten zeigt absolut stabiles Verhalten. Der höchste Mittelwert im Verlauf der Untersuchung wurde zum Zeitpunkt $t = 30$ Minuten nach der ersten *Nalbuphin*-bolusinjektion mit 95,7/min. bestimmt. Der tiefste Wert lag zum Zeitpunkt $t = 12$ Stunden nach Beginn bei 87,2/min. Die nachfolgende Abb. 10 zeigt den Verlauf der Pulsfrequenzmittelwerte über 24 Stunden.

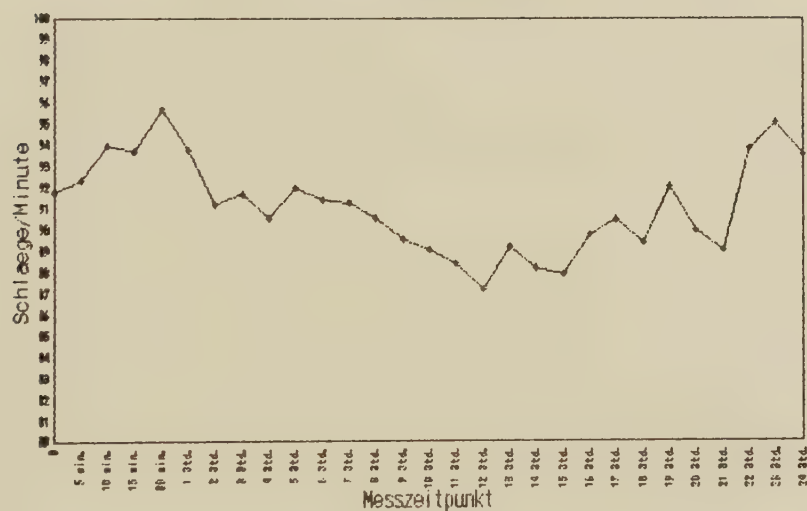


Abb. 10: Pulsfrequenzverhalten über 24 Stunden, $n=30$.

Ein statistisch signifikant zu sichernder Trend konnte nicht ermittelt werden.

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.1 Kreislaufparameter

7.1.2 Blutdruck, systolisch/diastolisch

Abb. 11 zeigt den Verlauf der gemittelten Werte für den systolischen und diastolischen Blutdruck.

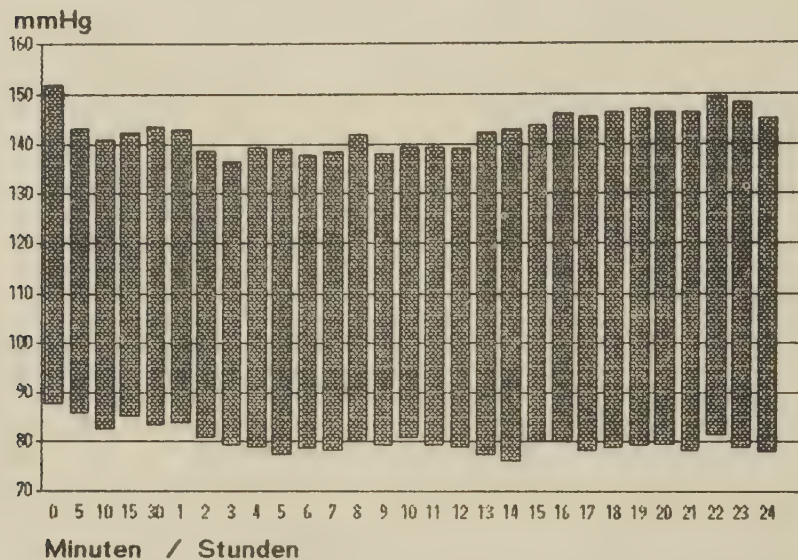


Abb. 11: Systolischer und diastolischer Blutdruck, n=30

Zu Beginn, vor der Bolusinjektion, zeigt die Abbildung einen deutlich erhöhten Wert - über 150 mmHg systolisch - als Ausdruck des zu diesem Zeitpunkt noch anhaltenden Stresszustandes.

Im weiteren Verlauf erfolgt unter *Nalbuphin*therapie eine kontinuierliche Senkung des systolischen Blutdruckwertes auf ca. 135 mmHg und Stabilisierung bei diesem Wert.

Ab dem Meßzeitpunkt $t=12$ Stunden ist dann wieder ein Anstieg der systolischen Blutdruckwerte bis knapp unter die Ausgangshöhe zu verzeichnen.

Dieser Trend ist für den systolischen Blutdruck varianzanalytisch signifikant ($p \leq 0,05$).

Zu dem oben genannten Zeitpunkt (nach 12 Stunden) wurden die Mehrzahl der Patienten bei stabilen Verhältnissen unter Entwöhnung vom Respirator schon mit reduzierten Dosen von *Nalbuphin* behandelt; die begleitende Sedierung mit *Midazolam* war schon beendet.

Für den Verlauf des diastolischen Blutdruckes konnte eine varianzanalytisch signifikante Veränderung nicht bewiesen werden.

Kreislaufdepressive Wirkungen von *Nalbuphin* mit regelrechten Blutdruckabfällen lassen sich aus dem Verlauf der Blutdruckwerte nicht ablesen.

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.1 Kreislaufparameter

7.1.3 Zentraler Venendruck

Der Verlauf der Meßwerte des zentralen Venendruckes war absolut konstant. Zu Beginn bestanden leicht höhere Werte (bis knapp 11 cmH₂O); bis zum Ende nach 24 Stunden war ein leichter Rückgang auf 8 cmH₂O zu verzeichnen.

Im Einzelnen differierten die Meßwerte erheblich; der höchste gemessene Einzelwert betrug 28 cmH₂O, die niedrigsten Werte lagen um 0 cmH₂O. Entsprechend groß war die jeweilige Standardabweichung der Mittelwerte (Tab. 5).

Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichg.	Zeitpunkt	Mittelwert	Standardabweichg.
0	10.7	6.2	11	10.7	6.1
5	10.2	6.3	12	9.5	5.0
10	10.2	6.3	13	9.5	4.8
15	10.2	6.6	14	9.1	4.7
30	9.7	6.5	15	9.2	4.6
1	9.9	6.2	16	8.5	5.0
2	10.1	5.8	17	8.2	5.7
3	10.7	4.7	18	8.4	5.4
4	10.7	5.8	19	8.7	6.5
5	10.6	5.3	20	7.7	4.8
6	10.4	5.8	21	8.0	5.0
7	10.3	6.2	22	8.0	4.7
8	9.5	5.9	23	7.8	5.1
9	9.2	5.3	24	8.1	5.1
10	10.1	5.0			

Tab.5: Zentraler Venendruck über 24 Stunden
Meßwerte in cmH₂O

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.2 Körpertemperatur

Die gemittelten Meßwerte der Körpertemperatur zeigten insgesamt einen typischen Verlauf. Zwischen der mittels einer Rektalsonde gemessenen Kerntemperatur und der Hauttemperatur gab es vom Verlauf her keine wesentlichen Unterschiede.

Zu Beginn, nach Schock, Stress, oder Operation wurden recht niedrige Temperaturen gemessen; der erste Mittelwert lag bei 35,4 °C (Hauttemperatur). Hier zeigte sich eine erhebliche Auskühlung und Zentralisierung; die Rektaltemperatur lag zu diesem Zeitpunkt bei 36,1 °C.

Im weiteren Verlauf der Studiendauer war dann eine kontinuierliche Erwärmung festzustellen, nach 12 Stunden betrugen die Hauttemperatur 37,2 °C und die Rektaltemperatur 37,6 °C.

Bis zum Ende der Untersuchung sank die Körpertemperatur dann auf Werte um 37,0 °C (Haut) bzw. 37,4 °C (rektal).

Varianzanalytisch konnte der beschriebene Trend nicht signifikant nachgewiesen werden.

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.3 Blutgasanalysen

Die Meßwerte der Blutgasanalysen wurden naturgemäß stark vom jeweiligen Beatmungsmuster, vom Fortgang der Entwöhnung von der Respiratortherapie und vom Zeitpunkt der Extubation beeinflusst.

* Arterielle Sauerstoffsättigung

Bei der arteriellen Sauerstoffsättigung zeigte sich folgender Verlauf, der statistische Signifikanz nur knapp verfehlte:

Anstieg der Meßwerte bis zum Zeitpunkt $t = 12$ Stunden über den Ausgangswert, nach 6 Stunden lagen die gemittelten Meßwerte immer noch geringfügig über dem Ausgangsniveau; dann erfolgte ein leichter Rückgang. Nach 24 Stunden war ein Wert erreicht, der erheblich unter dem Ausgangswert lag (siehe Abb. 12).

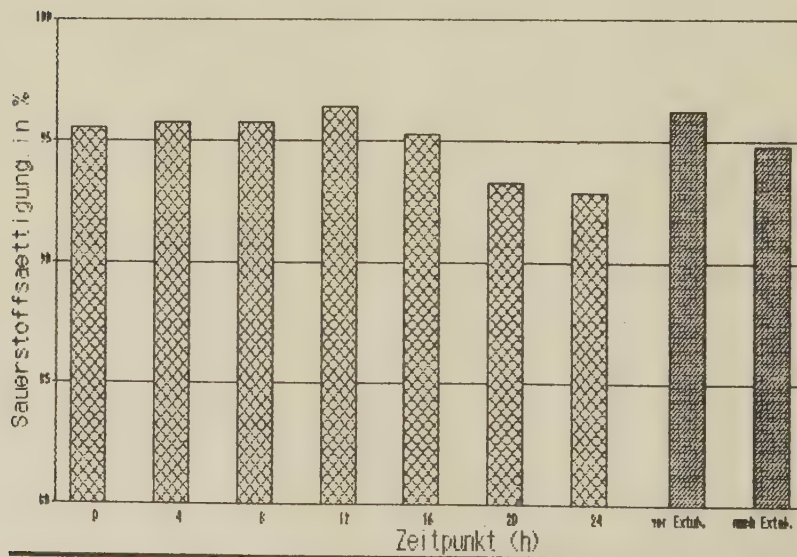


Abb. 12: Arterielle Sauerstoffsättigung in %

Beim Vergleich der Meßwerte "vor Extubation" und "nach Extubation" war eine deutliche Abnahme der arteriellen O_2 -Sättigung nach der Extubation zu verzeichnen (siehe auch Abbildung 12 Seite 056). Diese Differenz hatte im t-Test für abhängige Stichproben statistische Signifikanz ($p \leq 0.05$).

Die Abnahme der O_2 -Sättigung "nach Extubation" gegenüber dem Wert "vor Injektion" (0 Stunden) erwies sich als nicht signifikant.

Die Veränderungen der O_2 -Sättigung waren im Verlauf der Untersuchung bezogen auf den Ausgangswert ("vor *Nalbuphin*-injektion") insgesamt nur gering, wie die nachstehende Tab. 13 ausweist. Der Wert "nach Extubation" ist auf den letzten Meßwert unmittelbar vor Extubation bezogen.



Abb. 13: O_2 -Sättigung unter *Nalbuphin*: Veränderung gegenüber dem Ausgangswert

Dieser Verlauf repräsentiert recht gut den Studienverlauf. Zunächst kontrollierte Beatmung bis zur allgemeinen Stabilisierung, bei entsprechend guten Blutgasanalysen mit der in Abb. 12 abgebildeten hohen durchschnittlichen Sauerstoffsättigung Beginn der Entwöhnung von der Respiratortherapie. Hier begann der Stressanstieg, damit einhergehend der Anstieg des Sauerstoffverbrauchs, die Sauerstoffsättigung war rückläufig.

Erwartungsgemäß lag eine deutliche Differenz zwischen den Sauerstoffsättigungswerten "vor Extubation" und "nach Extubation" vor.

* Kohlendioxidpartialdruck (paCO_2)

Die Abb. 14 auf Seite 059 zeigt den Verlauf der gemessenen paCO_2 -Werte über 24 Stunden unter *Nalbuphin* an.

Die Entwicklung des paCO_2 während der Untersuchungen zeigte ein ähnliches Verhalten wie schon bei der arteriellen Sauerstoffsättigung beschrieben. Bis zum Zeitpunkt $t = 12$ Stunden nach Beginn sank der durchschnittliche paCO_2 von einem Ausgangswert von 37.667 mmHg auf einen Mittelwert von 35.017 mmHg ab.

Bis zum Ende der Untersuchung erfolgte dann wieder ein kontinuierlicher Anstieg bis knapp über das Ausgangsniveau. Der höchste paCO_2 - Mittelwert wurde 1 Stunde nach der innerhalb der 24stündigen Untersuchung erfolgten Extubation gemessen, er lag bei 38.767 mmHg.

Die Abb. 15 auf Seite 059 zeigt die mittleren Veränderungen des paCO_2 gegenüber dem Ausgangswert.

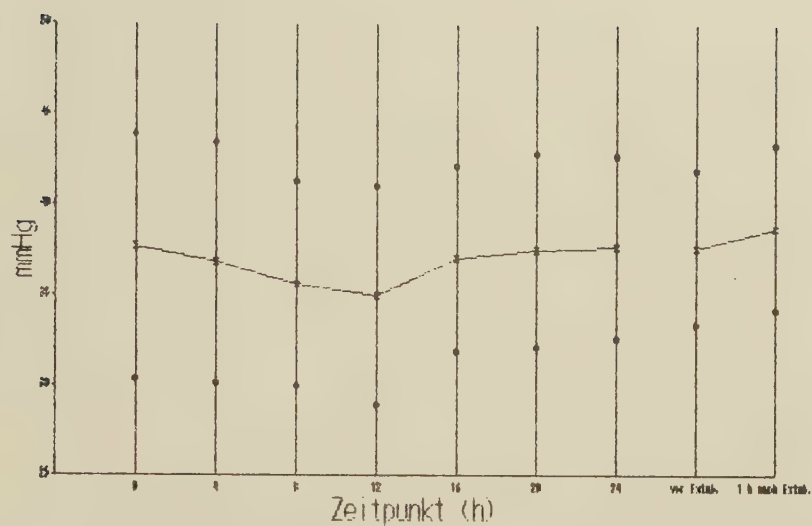


Abb. 14 : paCO_2 unter *Nalbuphin* : Mittelwerte und Standardabweichungen

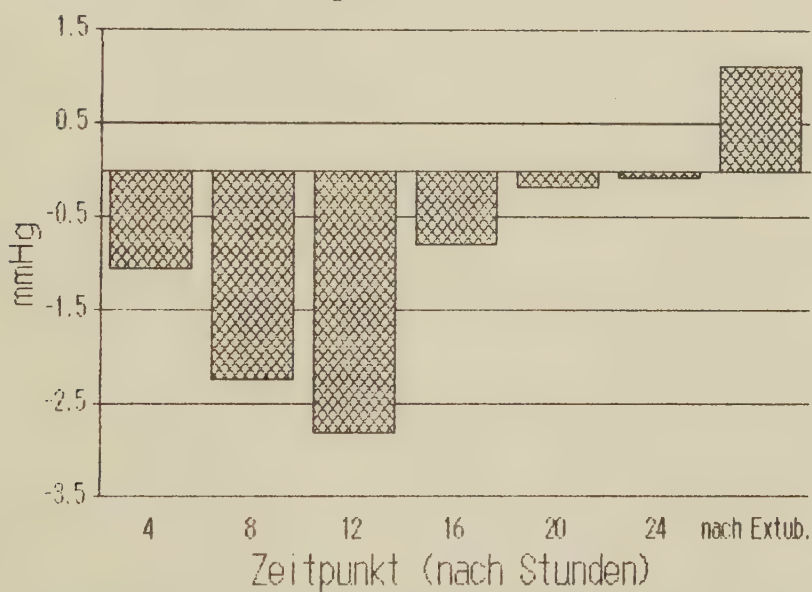


Abb. 15 : paCO_2 unter *Nalbuphin* : mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert, die Angabe unter der Bezeichnung "nach Extub." ist auf den Wert "vor Extubation bezogen.

* Sauerstoffpartialdruck (paO_2)

Der Sauerstoffpartialdruck war unter Respiratortherapie in hohem Maße vom eingestellten FiO_2 -Wert abhängig. Zu Beginn wurde in aller Regel mit 50% O_2 beatmet und im weiteren Verlauf nach den entsprechenden Meßwerten korrigiert.

So mußten die Anfangswerte im Mittel am höchsten sein und ein kontinuierlicher Rückgang erfolgen. Tab 6 gibt einen Überblick über diese Entwicklung.

<i>Sequenzen</i>	<i>vor Injekt.</i>	<i>nach 4 Std.</i>	<i>nach 8 Std.</i>	<i>nach 12 Std.</i>	<i>nach 16 Std.</i>	<i>nach 20 Std.</i>	<i>nach 24 Std.</i>	<i>vor Extub.</i>	<i>1 h nach Extub.</i>
<i>Mittelwert</i>	134,097	123,817	99,803	96,790	88,053	76,157	71,703	99,904	87,052
<i>Standard-abw.</i>	51,239	28,852	27,323	25,252	26,927	17,640	14,564	24,869	26,396

Tab. 6: paO_2 unter *Nalbuphin*: Mittelwerte und Standardabweichungen in mmHg (arterieller paO_2)

Die gleichfalls gemessenen venösen Sauerstoffpartialdrücke zeigten im Verlauf einen ganz ähnliches Bild wie die oben näher erläuterten arteriellen Werte. Der Ausgangswert lag bei 44.583 mmHg, später erfolgte ein stetiger Rückgang.

* pH-Wert und Basenüberschuß

Der pH-Wert zeigte vor der ersten *Nalbuphin*-Injektion einen leicht sauren Wert (im Mittel 7.365), stieg innerhalb der ersten 12 Stunden der Untersuchung auf 7.440 an und veränderte sich dann nur noch ganz geringfügig (Abb.16).

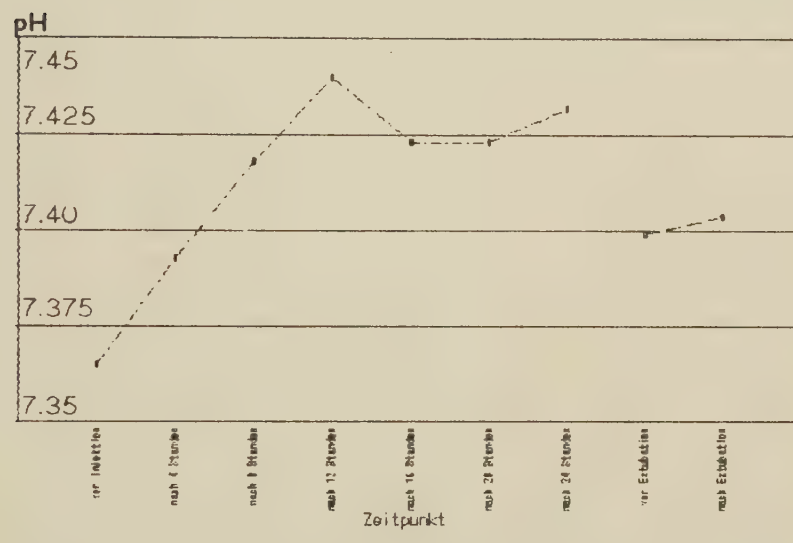


Abb. 16 : pH - Werte unter *Nalbuphin*

Für den Basenüberschuß ergab sich das folgende Bild: Nach 12 Stunden ist mit einem durchschnittlichen Wert von 0.37 mmol/l die Neutralität erreicht; der Ausgangswert vor Beginn lag mit -3.677 mmol/l erwartungsgemäß im leicht sauren Bereich (Abb. 17, Seite 062).

Beide Meßreihen zeigen einen typischen Verlauf, der mit der klinischen Entwicklung gut übereinstimmt. Nach dem Initialereignis - Schock, Trauma, etc. - zunächst noch durch einen Überschuß saurer Stoffwechselprodukte gekennzeichnete Verhältnisse, nach ca. 12 Stunden ist unter Therapie die Normalisierung eingetreten.

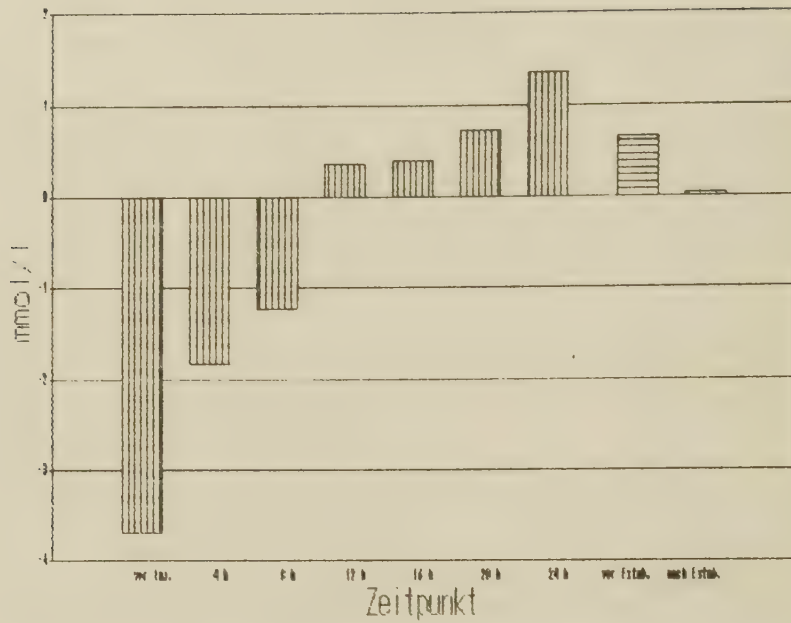


Abb. 17: Basenüberschuß unter *Nalbuphin*

Statistisch signifikante Veränderungen waren weder beim pH-Wert noch beim Basenüberschuß nachzuweisen, insbesondere nicht zwischen den jeweiligen Meßwerten "vor Extubation" und "1 Stunde nach Extubation".

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.4 Laktatspiegel

Zur Erfassung des Stoffwechselverhaltens unter *Nalbuphin* wurde der Laktatspiegel im Serum bestimmt; Abb. 18 gibt den Verlauf wieder.

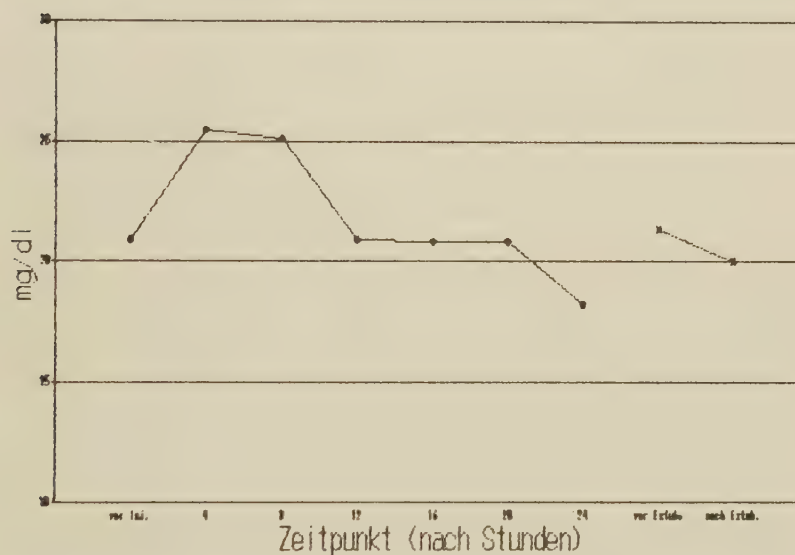


Abb. 18: Laktatspiegel unter *Nalbuphin*

Der Ausgangswert, vor der ersten *Nalbuphin*-Injektion gemessen, lag mit 20.9 mg/dl deutlich über der Norm. Nach entsprechenden Vorereignissen - Schock, Trauma, operativer Eingriff - war eine solche Stoffwechsellage zu erwarten.

Nach 8 Stunden war ein weiterer Anstieg auf über 25 mg/dl festzustellen. Vier Stunden später trat ein Abfall des Laktatspiegels auf fast genau den Ausgangswert ein. Am Ende der Untersuchung war mit 18.267 mg/dl ein Wert knapp un-

terhalb des Ausgangsniveaus erreicht. Abb. 19 zeigt die Veränderungen des Laktatspiegels im Verlauf der Untersuchung.

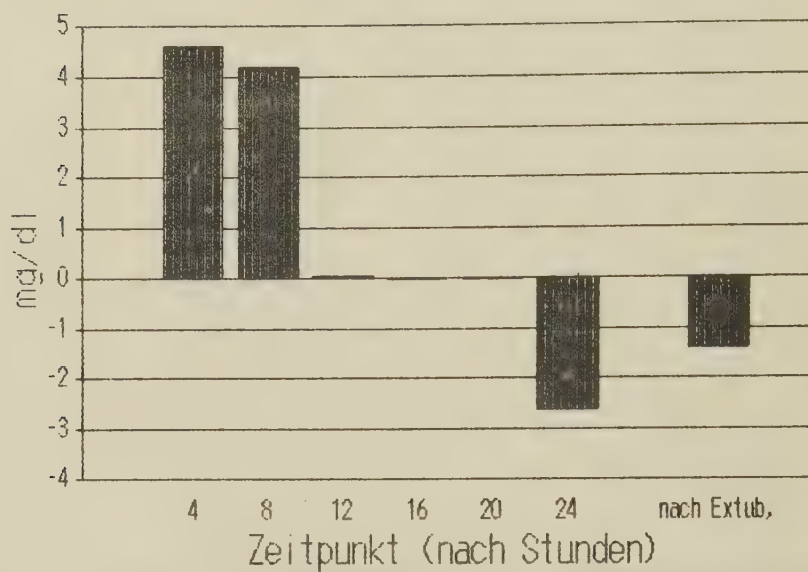


Abb. 19: Laktatspiegel im Serum unter *Nalbuphin*: Mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert

Die Entwicklung der durchschnittlichen Laktatspiegel im Verlauf der Untersuchung entsprach dem jeweiligen klinischen Zustand der Probanden: Zunächst lag eine typische Stoffwechsellage vor wie nach Schock mit Anhäufung anaerober Stoffwechselprodukte, im Verlauf trat nochmals ein Anstieg ein und dann schlagartig Normalisierung und Abfall des Laktatspiegels.

Diese Normalisierung der Stoffwechselvorgänge wurde durch *Nalbuphin* nicht nachteilig beeinflusst. Die notwendige Analgesie, die zur Senkung des Sauerstoffverbrauchs in der Postaggressionsphase beiträgt, konnte durch *Nalbuphin* hergestellt werden.

7 Analyse der Ergebnisse der gemessenen Parameter

7.5 Sonstige Laborparameter

Im Rahmen der weiteren Erfassung von wesentlichen Stoffwechselveränderungen wurden insgesamt je dreimal im Verlauf der Untersuchung der Kreatininspiegel und der Harnstoffwert im Serum bestimmt. Tab. 7 zeigt die Meßwerte.

	Kreatinin		Harnstoff	
	Mittelwert	Standardabweichg.	Mittelwert	Standardabweichg.
VOR Injektion	1.090	0.563	32.933	13.107
nach 12 Stunden	1.060	0.374	32.980	12.425
nach 24 Stunden	1.130	0.362	39.200	25.813

Tab. 7: Kreatinin und Harnstoff unter *Nalbuphin*

Wie aus Tab. 7 zu ersehen, veränderten sich Kreatinin- und Harnstoffspiegel unter der *Nalbuphin*behandlung nicht.

Vor Beginn und dann alle 4 Stunden wurde der Urin halbkvantitativ auf Ketonkörper untersucht. Bei 20 % aller Probanden fanden sich vor Beginn der Untersuchung Ketonkörper, nach 4 Stunden war der Anteil der positiven Befunde

auf 26,7 % gestiegen. Am Ende der Behandlung mit *Nalbuphin* fanden sich noch bei einem Patienten Ketonkörper im Urin (Tab. 8).

	Ketonkörper positiv		Ketonkörper negativ	
	absolut	Prozent	absolut	Prozent
<i>vor Injektion</i>	6	20.0	24	80.0
<i>nach 4 Stunden</i>	8	26.7	22	73.3
<i>nach 8 Stunden</i>	4	13.3	26	86.7
<i>nach 12 Stunden</i>	1	3.3	29	96.7
<i>nach 16 Stunden</i>	1	3.3	29	96.7
<i>nach 20 Stunden</i>	0	0.0	30	100.0
<i>nach 24 Stunden</i>	1	3.3	29	96.7
<i>Gesamtzahl : 30</i>				

Tab. 8: Ketonkörpernachweis im Urin unter *Nalbuphin*

8 Globale Beurteilungen

8.1 Analgetische Wirksamkeit

Die globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit von *Nalbuphin* durch den Arzt wurde jeweils für die Zeiten unter Respiratortherapie und nach Extubation getrennt abgegeben. Unterschiede konnten schon deshalb vorliegen, weil während der Beatmung zusätzlich zu *Nalbuphin* ein Sedativum eingesetzt wurde (6.3 Begleitmedikation, Seite 046).

Die analgetische Wirksamkeit von *Nalbuphin* während der Beatmung wurde in 18 von 30 Fällen mit *sehr gut* bezeichnet; Beurteilungsgrundlage war die auf Seite 041 vorgestellte 4-Punkte-Skala. 6 Fälle wurden mit *gut* beurteilt, das Prädikat *mäßig* wurde 5 mal vergeben, bei einem Patienten wurde die Beurteilung *schlecht* abgegeben. Abb. 20 gibt einen Überblick über die Verteilung.

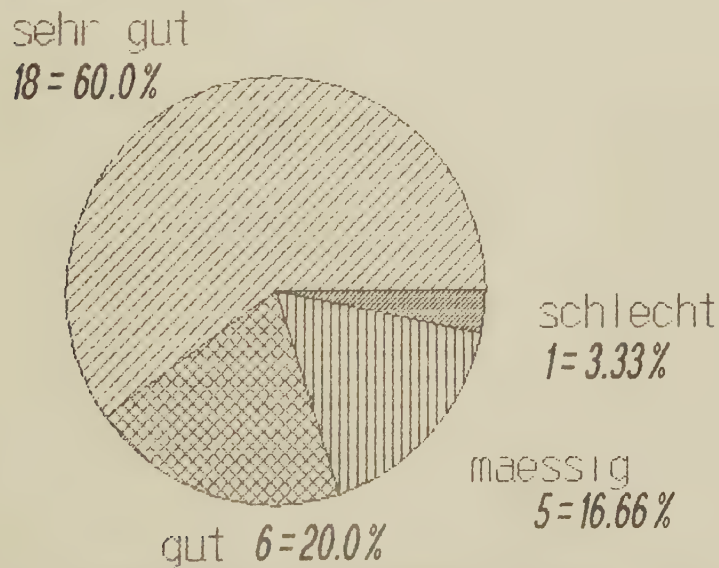


Abb. 20 : Globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit unter Respiratortherapie durch den Arzt

Die Bewertung für den Untersuchungszeitraum nach erfolgter Extubation ist in Abb. 21 wiedergegeben. Hier fielen 3 Patienten aus der Beurteilung heraus, die nicht im Verlauf der 24stündigen Untersuchung extubiert werden konnten.

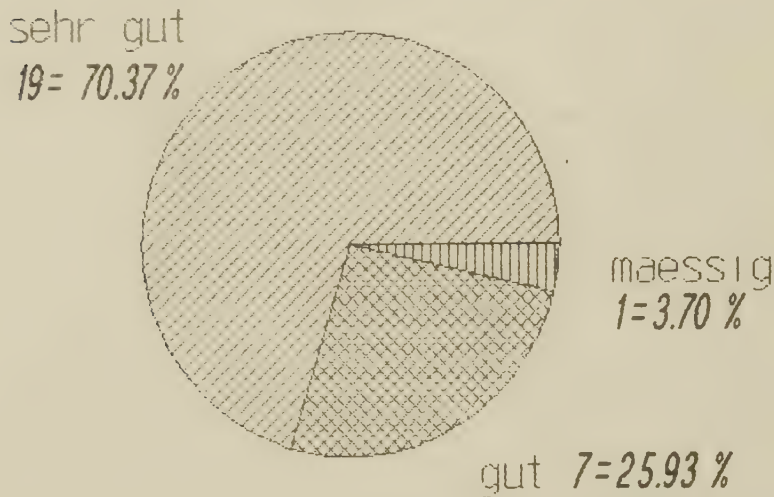
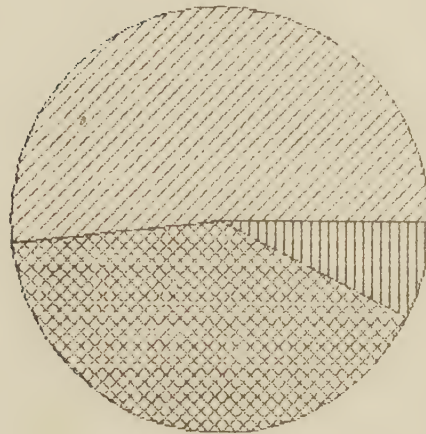


Abb. 21: Globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit nach Extubation durch den Arzt (n = 27)

Die Beurteilung *schlecht* für die analgetische Wirksamkeit von *Nalbuphin* während der Respiratortherapie (Abb. 20, Seite 067) mußte so gegeben werden, weil bei diesem Patienten tatsächlich keine ausreichenden Analgesie mit *Nalbuphin* in der standardisierten Dosierung zu erzielen war. Dieser Patient bekam dann wesentliche Mengen an *Buprenorphin*. Mit einer frühzeitigen Erhöhung der kontinuierlichen *Nalbuphin*-applikation über die Standarddosierung hinaus wäre auch in diesem Fall eine genügende Analgesie erreicht worden.

Die Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit durch die behandelten Patienten selbst ist in Abb. 22 auf der folgenden Seite dargestellt.

sehr gut 14 = 51.85 %



mässig
2 = 7.41 %

gut 11 = 40.74 %

Abb. 22 : Globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit durch die Patienten (nach Extubation), n=27

Wie aus der obigen Abbildung zu ersehen ist, wurde die Wirksamkeit der Analgesie durch *Nalbuphin* subjektiv überwiegend positiv bewertet, nur zwei Patienten empfanden die Behandlung nicht als *gut* oder *sehr gut*. Keiner der Probanden gab das Urteil *mässig* ab.

Insgesamt 3 von 30 Patienten konnten nicht zu ihrem subjektiven Eindruck befragt werden, weil sie nicht im Zeitraum der Untersuchung extubiert wurden. Zu diesen drei Patienten gehörte auch der, bei dem nach ärztlicher Beurteilung die Wertung *schlecht* für die Analgesie vergeben worden war.

8 Globale Beurteilungen

8.2 Tubustoleranz

Die Tubustoleranz wurde nach Abschluß einer Untersuchung durch den Arzt beurteilt. Die Grundlagen für die Bewertung sind in Kap. 6.2, Seite 042, dargestellt.

Nur in 2 von 30 Fällen mußte die Tubustoleranz als *mäßig* oder *schlecht* eingestuft werden. Insgesamt fiel eher eine ausgesprochen gute Tubustoleranz auf; unter gleichzeitiger Sedierung war die kontrollierte Respiratortherapie immer gut durchführbar. Abb. 23 zeigt die Verteilung der Beurteilungen.

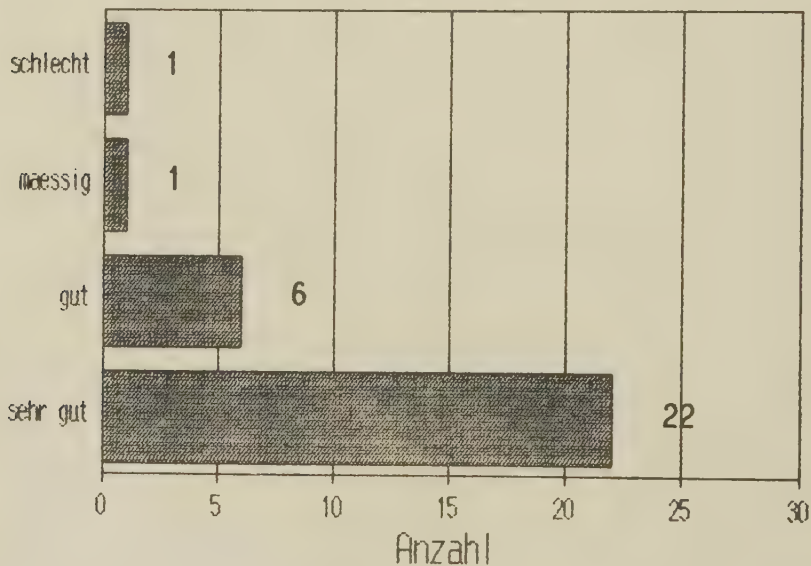


Abb. 23: Globale Beurteilung der Tubustoleranz unter *Nal-*
buphin (n = 30)

In der Entwöhnphase mit assistierter Beatmung unter stark reduzierter Sedierung wurde der Endotrachealtubus gut toleriert.

Gerade in dieser Phase kommt es sehr häufig zu einem ganz erheblichen Stressanstieg durch den vom Patienten nicht mehr gut tolerierten Beatmungstubus. Nicht selten kommt es dann zu starkem Hustenreiz und zu schweren Schmerzen im Wundgebiet. Als Folge kann man dann eine erschwerte Entwöhnphase, schlechtere Ergebnisse der Blutgasanalysen und einen steigenden Analgetikumbedarf beobachten.

Im Verlauf der vorliegenden Untersuchung wurden solche Ereignisse nicht registriert. Auch unter reiner Analgesie, ohne begleitende Sedierung, lag immer eine gute bis sehr gute Tubustoleranz vor.

8 Globale Beurteilungen

8.3 Verträglichkeit

Die entsprechenden Beurteilungskriterien sind in Kap. 6.2, Seiten 041/042, vorgestellt worden.

Die Beurteilung der Verträglichkeit wurde auch wieder sowohl durch den Arzt vorgenommen als auch durch die Patienten selbst. Die Abb. 24 zeigt die Ergebnisse graphisch dargestellt.

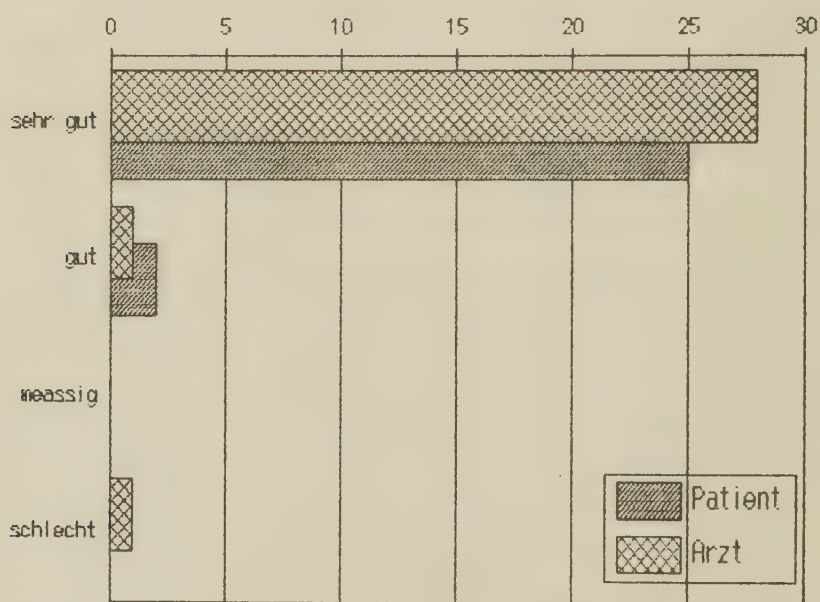


Abb. 24 : Globale Beurteilung der Verträglichkeit der *Nalbuphin*-Therapie durch Arzt und Patienten

Nur in einem von 30 Fällen mußte die Verträglichkeit durch den Arzt mit *schlecht* beurteilt werden. In diesem Fall gab es Reaktionen auf *Nalbuphin*, die behandelt werden mußten.

Der Zusammenhang der Reaktionen mit der *Nalbuphin*therapie mußte als gegeben angenommen werden (s. auch Kap. 8.4, Seite 074-076). Die Untersuchung konnte jedoch auch in diesem Fall ohne Gefährdung des Patienten abgeschlossen werden.

Auffällige Unverträglichkeiten wurden im Verlauf der Untersuchung nicht beobachtet. Wie die Auswertung der Vitaldaten zeigt (Kap. 7.1, Seite 051 - 054), gab es auch keine wesentlichen depressiven Kreislaufreaktionen nach *Nalbuphin*applikationen.

Eine nachteilige Wirkung auf die Normalisierung des Stoffwechsels durch *Nalbuphin* war ebenfalls nicht zu beobachten. Ebenso wurde die Entwicklung der Blutgasanalysen nicht nachteilig beeinflusst.

Wie Abb. 24 zeigt, waren die nach Ablauf der Untersuchung befragten Patienten einhellig der Meinung, daß sie die Behandlung *gut* oder *sehr gut* vertragen hätten. 3 Patienten konnten nicht befragt werden, weil sie nach Ablauf von 24 Stunden weiter beatmet werden mußten.

8 Globale Beurteilungen

8.4 Bewertung der Nebenwirkungen

Einen breiten Raum nahm die Dokumentation und Bewertung eventuell auftretender Nebenwirkungen ein.

Auf dem Untersuchungsprotokoll (s. Anhang) wurde jeder Zwischenfall festgehalten und der mögliche Zusammenhang mit der Applikation von *Nalbuphin* niedergelegt.

Der Zusammenhang wurde nach der folgenden Aufstellung klassifiziert:

- # 1 = Zusammenhang gesichert: vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, Rückgang der Nebenwirkung bei Absetzen, Wiederauftreten der Symptome bei Reexposition.
- # 2 = Zusammenhang wahrscheinlich : vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, Befundsicherung durch Absetzen, Nebenwirkung kann nicht durch klinischen Zustand des Patienten oder verabreichte Therapie erklärt werden.
- # 3 = Zusammenhang möglich : vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, Nebenwirkung kann nicht durch klinischen Zustand des Patienten oder verabreichte Therapie erklärt werden.
- # 4 = Zusammenhang bedingt möglich : vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, Nebenwirkung könnte auch durch klinischen Zustand des Patienten oder andere verabreichte Therapie erklärt werden.
- # 5 = Zusammenhang fraglich : jede Reaktion, die nicht in den o.a. Kriterien enthalten ist; der augenblickliche Wissensstand läßt einen Zusammenhang als extrem unwahrscheinlich erscheinen.

6 = Zusammenhang nicht zu beurteilen : aufgrund unzureichender Daten ist es unmöglich, die Reaktion in eine der o.g. Kategorien einzuordnen.

Bei Auftreten einer für den Patienten schwerwiegenden Nebenwirkung wurden die *Nalbuphin*applikation zunächst ausgesetzt, die notwendige Behandlung eingeleitet und die Möglichkeit überprüft, die Untersuchung wie geplant fortzusetzen.

Bei nur 2 von 30 Patienten traten überhaupt dokumentierte Zwischenfälle auf (Tab. 10, Seite 076).

Bei Pat. Nr. 2 trat nach *Nalbuphin*bolusinjektion eine nicht behandlungsbedürftige Tachyarrhythmie auf; die Untersuchung konnte fortgesetzt werden. Bei weiteren Bolusinjektionen gab es dann keine Probleme mehr. Der Zusammenhang mit *Nalbuphin* wurde nach der o.g. Pos. 5 klassifiziert.

Bei Patient Nr. 5 traten die folgenden Symptome nach *Nalbuphin*bolusinjektion auf:

- * Tachykardie, Zusammenhang möglich (3)
- * hoher Blutzucker, Zusammenhang fraglich (5)
- * hoher ZVD bei niederem Blutdruck, Zusammenhang möglich (3)
- * Zentralisierung, Zusammenhang wahrscheinlich (2).

Der Patient war zu diesem Zeitpunkt kaltschweißig, zitterte und zeigte extreme Unruhe. Die Intensität der Nebenwirkungen wurde mit 2 angegeben (Tab. 9)

1		leicht
2		mäßig, kein Therapieabbruch
3		schwer, Therapieabbruch

Tab. 9 : Intensität der Nebenwirkungen

Nach adäquater Behandlung konnte die Untersuchung auch bei diesem Patienten ohne Gefahr fortgesetzt werden. Weitere derart schwerwiegende Zwischenfälle wurden dann nicht mehr festgestellt.

Alle 30 Patienten beendeten die Studie wie geplant; Abbrüche wegen Unverträglichkeit von *Nalbuphin* oder schwerer Komplikationen aufgrund von Nebenwirkungen waren nicht zu verzeichnen.

<i>Patient Nr.</i>	<i>Qualität der Nebenwirkung</i>	<i>Zusam- menhang</i>	<i>Inten- sität</i>	<i>Zustand des Patienten</i>
2	Tachyarrhythmie	5	1	erholt, ohne Beeinträcht.
5	Tachykardie	3	2	erholt, ohne Beeinträchtigung
	hoher Blutzucker	5	2	
	hoher ZVD bei niedrigem Blutdruck	3	2	
	Zentralisierung	2	2	
andere	keine Nebenwirkungen	—	—	

Tab. 10: Nebenwirkungen unter *Nalbuphin*

Nach Abschluß der Untersuchung gab es keine Patienten, die wegen Nebenwirkungen oder deren Folgeerscheinungen behandelt werden mußten.

9. Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, ein relativ neues Opiat, das *Nalbuphin*, auf seine Einsatzmöglichkeiten als ein stark wirkendes Analgetikum in einem speziellen Anwendungsbereich zu untersuchen.

Nalbuphin sollte untersucht werden bezüglich seiner Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten, die nach verschiedenen Ereignissen und der entsprechenden Therapie auf der Intensivstation kurzzeitig beatmet werden mußten und dabei eine adäquate analgetische Behandlung brauchten.

Das jeweils vorausgegangenen Geschehen sah wie folgt aus:

- # Unfall mit großem Blutverlust, Therapie und Operation
- # Blutverlust bei Blutungen innerer Organe, Operation
- # Volumenverschiebungen unter ausgedehnten operativen Eingriffen.

Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren diese Patienten alle gerade frisch operiert. Sie mußten aufgrund dieser Umstände auf der Intensivstation einer Respiratortherapie unterzogen werden.

Bei allen Patienten war es notwendig, eine potente analgetische Behandlung durchzuführen. Zumindestens zu Beginn der Studie war diese Analgesie im Rahmen einer zur Beatmung nötigen **Analgo-Sedierung** zu leisten.

Bei dieser Patientengruppe bestanden natürlich recht problematische Verhältnisse:

- # noch weitgehend instabile Kreislaufsituation

- # weitgehende Zentralisierung mit peripherer Minderperfusion
- # Säure-Basen-Haushalt noch unausgeglichen
- # azidotische Stoffwechsellage
- # niedere Körpertemperatur
- # postoperativer Stresszustand.

Ein Analgetikum muß unter diesen Verhältnissen hohen Anforderungen genügen. Neben der potenten Analgesie soll es befriedigende Sicherheit für den Patienten bieten:

- # keine schwerwiegende kreislaufdepressive Wirkung
- # keine nachteilige Wirkung auf die Wiederherstellung der normalen Stoffwechselsituation
- # keine nachteilige Wirkung auf den Sauerstoffaustausch
- # möglichst geringe atemdepressive Wirkung
- # durch gute Analgesie Senkung des postoperativen Stresspotentials.

Obgleich die vorliegende Untersuchung keine Dosisfindungsstudie ersetzen soll, mußte ein praktikables Vorgehen bei der Verabreichung und Dosierung von *Nalbuphin* gefunden werden. Folgende Punkte waren zu berücksichtigen:

- # sichere analgetisch wirkende Dosierung
- # sichere Vermeidung einer Überdosierung
- # kontinuierliche Applikation
- # Standardisierung
- # möglichst einfache Handhabung für den Routineeinsatz auf einer Intensivstation.

Neben der Messung der Vitaldaten, Stoffwechselfparameter und Bestimmung der Blutgase und des Säure-Basen-Haushaltes war die Beobachtung und Dokumentation von unerwünschten und für den Patienten gefährlichen Wirkungen von

Nalbuphin in der insgesamt relativ hohen Dosierung von hoher Wichtigkeit.

Zu den Ergebnissen der vorliegende Untersuchung ist nun im Einzelnen folgendes zu sagen:

Nalbuphin hat als zentralwirkendes Analgetikum eine gute Wirksamkeit im untersuchten Einsatzbereich. In Kombination mit dem Benzodiazepinderivat *Midazolam* als Sedativum wurde unter den Bedingungen der volumenkontrollierten Beatmung in der überwiegenden Mehrheit der untersuchten Fälle eine adäquate Analgesie erreicht.

Die hohe analgetische Potenz von *Nalbuphin* wurde von Alon et al. (3) im Jahre 1984 bei Einsatz des Präparates als postoperatives Analgetikum nach Hysterektomien beschrieben. Ebenso zeigten Bahar et al. (4) 1985 die analgetische Wirksamkeit bei postoperativen Applikation nach Cholecystektomien. Probst und Latasch (60) verglichen 1985 *Buprenorphin* und *Nalbuphin* in der postoperativen Schmerztherapie und stellten die sichere analgetische Wirksamkeit von *Nalbuphin* fest. Ebenso berichteten Beaver et al. 1978 (7) und 1981 (8).

Im Unterschied zu den vorgenannten Untersuchungen, die *Nalbuphin* alle in verschiedener Applikation (i.v., i.m., p.o.) als Einzelgaben in relativ geringer Dosis verwendeten, wurde *Nalbuphin* in der vorgelegten Arbeit in hoher Gesamtdosis über einen 24stündigen Zeitraum kontinuierlich verabreicht. Über diesen Sachverhalt finden sich in der Literatur nur wenige Hinweise. So setzte Stoffregen (77) *Nalbuphin* 1983 als analgetische Komponente in der Kombinationsnarkose ein.

Er erreichte in insgesamt 235 Narkosen bei einer mittleren Narkosedauer von 73 min. eine mittlere *Nalbuphin*-Gesamtdosis von 34 mg.

Fong et al. (21) berichteten 1984 von einer Untersuchung, bei der sie *Nalbuphin* postoperativ als Bolusinjektion (10 mg i.v.) und nachfolgend 0,04 mg/kg/h kontinuierlich gaben. Die zuletzt erwähnte Dosis entspräche bei einem 75 kg-Patienten einer Dosis von ca. 3 mg/h, also ca. 72 mg über 24 Std..

Die Gesamtdosis als kontinuierliche Applikation in der vorliegenden Arbeit beträgt demgegenüber im Mittel 157,9 mg, dazu kommt eine mittlere Bolusdosierung von 88 mg, insgesamt also 235,9 mg *Nalbuphin* über 24 Stunden für einen Patienten.

Ein wesentlicher Unterschied zu der Arbeit von Fong und Mitarbeitern liegt darin, daß die hier ermittelten Ergebnisse mit primär beatmeten Patienten erzielt wurden, während die o.g. Dosierungen von Fong für wache Patienten unter Spontanatmung gelten. Somit sind die eingesetzten Dosierungen nicht unmittelbar vergleichbar.

Nalbuphin kann also als analgetische Komponente in einer klassischen Analgo-Sedierung Verwendung finden. Die durchgeführte kontinuierliche Applikation mittels einer Dauerperfusionsspritze und standardisierter Zubereitung hat sich als praktikabel erwiesen und bietet für den Umgang auf Intensivstationen ein hohes Maß an Sicherheit bezüglich der verabreichten Dosierungen. Darüberhinaus ist die Maßnahme im Routinebetrieb einfach zu handhaben. Zusätzliche Bolusinjektionen sind bei Bedarf möglich. Sie vervollständigen die Anal-

gesie zu den Zeitpunkten, zu denen Schmerz durch Manipulationen am Patienten entsteht.

Wie die Ermittlung und Auswertung der Vitaldaten belegt, ist eine wesentliche kreislaufdepressive Reaktion im Verlauf der Studie nicht aufgetreten. *Nalbuphin* hat ein hohes Maß an Sicherheit bezüglich seiner Wirkung auf die Kreislaufsituation gezeigt. Dabei waren die Bedingungen sicher erschwert, weil alle untersuchten Patienten nach den vorausgegangenen Ereignissen noch nicht endgültig kreislaufstabil waren.

Mit den Auswirkungen von *Nalbuphin* auf Hämodynamic und Kreislaufstabilität haben sich eine ganze Reihe von Arbeiten befaßt. Unter verschiedensten Bedingungen und im Einsatz bei relativ gesunden Probanden bis zum Einsatz bei wesentlich vorerkrankten Menschen hat *Nalbuphin* allgemein nur ausgesprochen geringe beeinträchtigende Wirkung auf die Kreislaufstabilität. Im einzelnen konnten Fahmy et al. (20) dies im Zusammenhang mit *Nalbuphin* in der balancierten Anästhesie zeigen; Romagnoli et al. (65) berichteten schon 1978, daß *Nalbuphin* bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit keine nachteilige Wirkung auf die Hämodynamic hat. Lake et al. (40) hatten 1982 bei der Untersuchung der kardiovaskulären Nebenwirkungen von *Nalbuphin* bei KHK-Patienten gleichfalls entsprechend gute Ergebnisse. 1981 legten Lee et al. (44) eine Arbeit vor, in der sie die gute hämodynamische Verträglichkeit von *Nalbuphin* bei Patienten mit akuten Myokardinfarkten vorstellten.

Wie zuvor beschrieben, liegen die eigenen Untersuchungsergebnisse ganz in diesem Trend. Auch unter der relativ hohen *Nalbuphin*-dosierung ergaben sich keine nachteiligen Auswirkungen auf das Kreislaufverhalten der Patienten.

Auf den Sauerstoffaustausch waren keine nachteiligen Auswirkungen nachzuweisen. Die Blutgasanalysen entwickelten sich in allen Fällen so, wie man dies seitens der klinischen Befunde erwarten konnte. Eine Verlängerung der beatmungspflichtigen Zeiträume wurde durch *Nalbuphin* nicht bewirkt.

Die Hinweise in der Literatur auf die sichere Einsatzmöglichkeit von *Nalbuphin* auf Grund einer nur gering ausgeprägten atemdepressiven Wirkung des Präparates sind vielfältig: Maloney et al. (52) testeten *Nalbuphin* 1982 als begleitendes Analgetikum bei operativer Pacemaker-Implantation in Lokalanästhesie und fanden keine wesentliche atemdepressive Wirkung. Seitz et al. (74) berichteten 1986 ein ähnliches Ergebnis.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sind sicher nur eingeschränkt den o.g. Untersuchungen vergleichbar, weil alle Patienten zunächst beatmet wurden. Im Verlauf der Untersuchung wurden allerdings Patienten unter Spontanatmung mit *Nalbuphin* behandelt. Lediglich 3 von 30 Patienten wurden nicht im Verlauf der 24-stündigen Untersuchung extubiert. Die Gründe für die bei diesen drei Patienten notwendige längerfristige Respiratortherapie lagen nicht in der *Nalbuphin*-therapie; hier standen die klinischen Befunde im Vordergrund.

Romagnoli et al. (66) beschrieben 1980 den sogenannten *Ceiling effect* beim *Nalbuphin*. Danach findet eine Steigerung der Atemdepression bei Injektion von mehr als 30 mg *Nalbuphin* nicht statt. Die Höhe der Gesamtdosis von *Nalbuphin* hatte somit keine Steigerung der atemdepressiven Wirkung zur Folge.

Die Untersuchung der Stoffwechselverhältnisse zeigt, daß eine nachteilige Auswirkung auch hier nicht zu beobachten war. Der Verlauf der Laktatspiegel und des Säure-Basen-Haushaltes zeigen, daß *Nalbuphin* einen azidotischen Stoffwechselzustand nicht vertieft oder prolongiert. Der zunächst stark zentralisierte Zustand der Patienten mit peripherer Minderperfusion normalisierte sich unter *Nalbuphin* adäquat. Nur bei einem Patienten kam es im Verlauf der Studie zu einer Reaktion mit zunehmender Zentralisierung, die in einen *wahrscheinlichen* Zusammenhang mit *Nalbuphin* gestellt werden mußte.

Nur zwei Patienten wiesen überhaupt Reaktionen auf, die als Nebenwirkungen angesprochen werden mußten. Bei einem dieser beiden Patienten wurde letztlich kein Zusammenhang mit der *Nalbuphingabe* ermittelt. Bei dem zweiten Patienten trat zwar ein behandlungspflichtiger Zustand ein, die *Nalbuphin*-applikation konnte aber wenig später ohne weitere Reaktionen und ohne Gefahr für den Patienten weitergeführt werden. Dies läßt die Schlußfolgerung zu, daß die Zusammenhangsklassifizierung *wahrscheinlich* in diesem Fall doch nicht gesichert ist. Aller Wahrscheinlichkeit nach war die dokumentierte Reaktion doch Ausprägung der klinischen Situation und nicht spezifisch durch *Nalbuphin* ausgelöst.

Aus dem Verlauf heraus wurde die Verträglichkeit der Behandlung sowohl vom Arzt als auch von den Patienten selbst überwiegend positiv beurteilt.

In der Literatur findet sich kein Hinweis, der den vorgenannten Ergebnissen bezüglich der Verträglichkeit des Präparates *Nalbuphin* widersprechen würde.

Die fast vollständig fehlenden Nebenwirkungen unterstützen diesen Eindruck. *Nalbuphin* hat den klinischen Verlauf der untersuchten Fälle weder verzögert noch zu irgendwelchen therapiebedürftigen Folgeerscheinungen geführt.

Nalbuphin hat die hohen Anforderungen bezüglich Verträglichkeit bei hochsensiblen Krankheitsverläufen vollständig erfüllt. Es ist gut geeignet, diese Patienten analgetisch zu behandeln.

Es besteht weitgehende Übereinstimmung der vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit den einzelnen Resultaten anderer Autoren. Insbesondere die sichere Einsatzmöglichkeit einer hohen *Nalbuphindo*sosis bei Patienten mit instabilen Kreislaufverhältnissen in einer sensiblen Wiederherstellungsphase stellt eine wesentliche Bereicherung für die Intensivmedizin dar.

Nalbuphin ist im speziellen Anwendungsbereich der vorliegenden Untersuchung ein hochwirksames Analgetikum mit ausgesprochen guter Verträglichkeit und sicherer Handhabung.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung wurden Wirksamkeit und Verträglichkeit von *Nalbuphin* geprüft.

Nalbuphin kam als Analgetikum bei Patienten der ASA-Klassifizierungen 1-3 zur Anwendung, die nach traumatologischen Ereignissen, Operationen nach Blutungen innerer Organe oder ausgedehnten operativen Eingriffen mit erheblichen Volumenverschiebungen auf der Intensivstation behandelt wurden.

Alle Patienten in der Studie wurden am Anfang volumenkontrolliert beatmet.

Nalbuphin wurde über 24 Stunden eingesetzt, beginnend mit einer Bolusinjektion; später wurden standardisierte Dosen über einen Perfusor verabreicht.

Es wurde der Verlauf der Vitaldaten und der Blutgasanalysen dokumentiert. Bezüglich der Veränderungen im Stoffwechsel wurde der Laktatspiegel bestimmt, weiter wurden der Kreatinin- und Harnstoffspiegel erfasst und der Urin auf Ketonkörper untersucht.

Nach Ablauf der 24stündigen Untersuchung wurde die analgetische Wirksamkeit der Behandlung vom Arzt und vom Patienten selber beurteilt. Ebenso wurde mit der Beurteilung der Verträglichkeit verfahren. Die Tubustoleranz wurde nur vom Arzt beurteilt.

Abschließend wurden aufgetretene Nebenwirkungen bewertet.

Alle Patienten (n=30) schlossen die Untersuchung wie geplant ab.

Unter Beatmungstherapie wurde *Nalbuphin* mit *Midazolam* kombiniert.

Die analgetische Wirksamkeit wurde überwiegend positiv bewertet. *Nalbuphin* konnte in dieser Untersuchung den Anforderungen bezüglich Analgesie voll entsprechen.

Die Verträglichkeit war ohne Einschränkung gegeben. *Nalbuphin* genügte den hohen Ansprüchen an die Sicherheit eines solchen Präparates. Nachteilige Einflüsse auf den Fortschritt der Stabilisierung der vitalen Funktionen und die Normalisierung des Stoffwechsels wurden nicht beobachtet.

Insbesondere die ausgesprochen gute Verträglichkeit der hohen *Nalbuphin*-Gesamtdosis (235,9 mg / Patient / 24 Std.) ist als wichtiges Ergebnis zu bewerten.

Nalbuphin hat sich als hochpotentes, zentral wirkendes Analgetikum bei Patienten in einer sensiblen Phase mit instabilen Kreislauf- und Stoffwechselverhältnissen bewährt.

Literaturverzeichnis

1. *Aitkenhead, A.R., Lin, K.J., Achola, K.J.:*
Pharmakokinetics of oral and intravenous Nalbuphine in healthy volunteers
Br. J. Anaesth. Abstract 193 (1986)
2. *Alon, E.:*
Ist Nalbuphin eine neue Alternative zur Schmerztherapie?
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase. (Hrsg. R.Dudziak) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 19 - 23 (1984)
3. *Alon, E., Krayer, S., Hossli, G.:*
Analgesie und Nebenwirkungen von Nalbuphin (Nubain^R) im Vergleich zu Morphin nach Hysterektomie
Anästhesist 33, p. 360 - 362 (1984)
4. *Bahar, M., Rosen, M., Vickers, D.:*
Self-administered nalbuphine, morphine and pethidine. Comparison by intravenous route, following cholecystectomy
Anaesthesia 40, p. 529 - 532 (1985)
5. *Bailey, P.L., Clark, N.J., Pace, N.L., Dsern, M., Stanley, T.H.:*
Failure of Nalbuphine to antagonize Morphine: A double-blind comparison with Naloxone
Anesth. Analg. 65, p. 605 - 611 (1986)
6. *Bailey, P.L., East, K.A., v. Dreeswijk, H., van de Pol, P., Rozendaal, W., Stanley, T.H., Pace, H.L.:*
Antagonism of post-operative opioid induced respiratory depression: nalbuphine vs. naloxone
Anesth. Analg. 66, Abstract S5 (1987)
7. *Beaver, W.T., Freise, G.A.:*
A comparison of the analgesic effect of intramuscular Nalbuphine and Morphine in patients with postoperative pain
J. Pharm. esp. Ther. 204, p. 487 - 496 (1978)
8. *Beaver, W.T., Freise, G.A., Robb, D.:*
Analgesic effect of intramuscular and oral Nalbuphine in postoperative pain
Clin. Pharmacol. Ther. 29.2, p. 174 - 180 (1981)

9. *Bikhazi, G.B.:*
Comparison of Morphine and Nalbuphine in postoperative pediatric patients
Anesthesiology Review 7, p. 34 - 36 (1978)
10. *Brock-Utne, J.G., Ritchie, P., Downing, J.W.:*
A comparison of Nalbuphine and Phetidine for postoperative pain relief after orthopaedic surgery
S. Afr. med. J. 68, p. 391 - 393 (1985)
11. *Bromage, P.R., Camporesi, E., Chestnut, D.:*
Epidural narcotics for postoperative analgesia
Anesth. Analg. 59, p. 473 (1980)
12. *Ciaramelli, F.:*
Die Pharmakologie von Nalbuphin
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase. (Hrsg. R.Dudziak) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 7 - 17 (1984)
13. *Dadabhoy, Z.P., Tapia, D.P., Zsigmond, E.K.:*
Transplacental transfer of Nalbuphine in patients undergoing cesarean section
Anesth. Analg. 64, p. 205 (1985)
14. *DiFazio, C.A., Moscicki, J.C., Magruder, M.R.:*
Anesthetic potency of Nalbuphine and interaction with Morphine in rats
Anesth. Analg. 60, p. 629 - 633 (1981)
15. *Dudziak, R.:*
Reversal of Fentanyl-induced respiratory depression with Nalbuphine
In: Nalbuphine as a component for surgical anesthesia (Hrsg. Gomez, Q.J.) *Excerpta Medica* p. 28 - 38 (1985)
16. *Dumas, P.A.:*
MAC reduction of Enflurane and Isoflurane and postoperative findings with Nalbuphine HCl and Fentanyl: A retrospective analysis
In: Nalbuphine as a component for surgical anesthesia (Hrsg. Gomez, Q.J.) *Excerpta Medica* p. 43 - 53 (1985)

17. *Elliot, H.W., Navarro, G., Nomhof, N.:*
Double blind controlled study of the pharmacological effects of Nalbuphine
Jour. Med. 1.2, p. 74 - 89 (1970)
18. *Errick, J.K., Heel, R.C.:*
Nalbuphine, a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy
Drugs 26, p. 191 - 211 (1983)
19. *Fahmy, N.R., Sunder, N., Soter, N.:*
A comparison of histamin-releasing properties and haemodynamic effects of Morphine and Nalbuphine in humans
Anesth. Analg. 63, Abstract 210 (1984)
20. *Fahmy, N.R., Sunder, N., Roberts, J.T.:*
Nalbuphine: Hemodynamic effects and efficacy in suppressing reflex activity in Balanced Anesthesia
Anesthesia and Analgesia 61, No. 2 (1982)
21. *Fong, L.K., Lee, K., Lin, H.K.:*
Comparison of Nalbuphine and Phetidine, when given in continuous intravenous infusion for 48 hours in post-esophagectomy patients
8th WCA Abstracts Vol. II, A339 (1983)
22. *Freye, E.:*
Somatosensorisch evozierte Potentiale (SEP) zur Beurteilung von Reizleitung und Reizverarbeitung unter dem Opioid "Nalbuphin" beim Menschen
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.) p. 85 - 98 (1985)
23. *Freye, E., Hartung, E., Chaziat, H.:*
Nalbuphin antagonisiert EEG-Veränderungen und hebt die Beeinträchtigung der Empfindlichkeit der CO₂-Antwortkurve nach Fentanyl-Narkose auf
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase. (Hrsg. Dudziak, R.) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 44 - 60 (1984)
24. *Freye, E., Hartung, E., Segeth, M.:*
Nalbuphine reverses fentanyl-related EEG changes in man
Acta Anesth. Belg. 35, p. 25 - 36 (1984)

25. *Gal, T.J., DeFazio, C.A., Moscicki, J.:*
Analgesic and respiratory depressant activity of Nalbuphine: A comparison with Morphine
Anesthesiology 57.5, p. 367 - 374 (1982)
26. *Gandahari, R., Alvero-Caprio, A.:*
Efficacy of Nalbuphine in obstetrical analgesia: A double-blind, randomize trial
Phil. J. Ob. Gyn. 8.2, p. 97 - 111 (1984)
27. *Henderson, S.K., Cohen, H.:*
Nalbuphine augmentation of analgesia and reversal of side effects following epidural Hydromorphone
Anesthesiology 65, p. 216 - 218 (1986)
28. *Herz, A.:*
Die Rolle multipler Opioid-Rezeptoren und ihrer Liganden bei der Schmerzmodulation
Arzneimittel-Forsch. 34, p. 1080 - 1083 (1984)
29. *Herz, A.:*
Multiple Opiatrezeptoren und die Wirkung von Opiat-Agonisten und -Partialagonisten
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.)
p. 7 - 22 (1985)
30. *Houde, R.W., Wallenstein, S.L., Rogers, A., Kaiko, R.F.:*
Annual report of the analgesic studies section of the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
Problems of Drug Dependence Committee Proceedings
p. 149 - 168 (1976)
31. *Jaffe, J.H., Martin, W.R.:*
Opioid analgesics and antagonists
In: The pharmacological basis of therapeutics (Eds. Goodman, L. S., Gilman, A.) Macmillan Publishing Co., Inc. 6th ed, New York, p. 494 - 534 (1980)
32. *Jaffe, R. S., Moldenhauer, C.C., Hug, C.C., Finlayson, D.C., Tobia, U., Kopel, M.E.:*
Nalbuphine antagonism of high-dose fentanyl anesthesia
Anesthesiology 65 (3a) Abstract A68 (1968)

33. *Jasinski, D.R.:*
Assessment of the abuse potentiality of morphinelike drugs (methods used in man)
In: Drug addiction I: Morphine, Sedative/Hypnotic and Alcohol Dependence ; ed. by Martin, W.R.; Handbuch der experimentellen Pharmakologie Vol. 45, p.179 - 258 (1977)
34. *Jasinski, D.R.:*
Human pharmacology of narcotic antagonists
Brit. J. Clin. Pharmac. 7, p. 2875 - 2905 (1979)
35. *Jasinski, D.R., Martin, W.R., Mansky, P.:*
Abuse potential of Nalbuphine in man
Fed. Proc. 30, p. 278 Abs. (1971)
36. *Jasinski, D.R., Mansky, P.:*
Evaluation of Nalbuphine for abuse potential
Clin. Pharmac. Ther. 13, p. 78 - 90 (1972)
37. *Julien, R.M.:*
Effects of Nalbuphine on normal and oxymorphonedepressed ventilatory responses to carbon dioxide challenge
Anesthesiology 57.3, A320 (1982)
38. *Kay, B.:*
On-demand Nalbuphine for post-operative pain
Anästhesist 32 (Suppl), p. 366 (1983)
39. *Knoch, M., Konder, H., v. Rechenberg, H., Lennartz, H.:*
Die Wirkung von Nalbuphin auf die Atmung
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase (Hrsg. Dudziak, R.) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 61 - 75 (1984)
40. *Lake, C.L., Duckworth, E.N., DiFazio, C.A., Durbin, C.G., Magruder, M.R.:*
Cardiovascular effects of Nalbuphine in patients with coronary or valvular heart disease
Anesthesiology 57, p. 498 - 503 (1982a)
41. *Lasagna, L., Beecher, K.:*
The analgesic effectiveness of Narlorphine and Narlorphine - Morphine combinations in man
J. Pharmacol. Exp. Ther. 22, p. 377 - 384 (1977)

42. *Latasch, L., Probst, S., Dudziak, R.:*
Reversal by Nalbuphine of respiratory depression caused by Fentanyl
Anesth. Analg. 63, p. 814 - 816
43. *Latasch, L., Probst, S.:*
Die Antagonisierung der Fentanyl-induzierten Atemdepression durch Nalbuphin nach NLA
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase (Hrsg. Dudziak, R.) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 39 - 43. (1984)
44. *Lee, G., Low, R., Amsterdam, E.A., DeMaria, A.N., Huber, P.W., Mason, D.T.:*
Haemodynamic effects of Morphine and Nalbuphine in acute myocardial infarction
Clin. Pharmac. Ther. St. Louis 29.5, p. 576 - 581 (1981)
45. *Lehman, K.A.:*
Der Einsatz von Nalbuphin in der postoperativen Schmerztherapie, Untersuchungen mit Hilfe der On-Demand-Analg.
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.) p. 99 - 113 (1985)
46. *Lehmann, K.A., Tenbuhs, B.:*
Patient-controlled analgesia with Nalbuphine, a new narcotic agonist-antagonist, for the treatment of postoperative pain
Eur. J. Clin. Pharmacol. 31, p. 267 - 276 (1986)
47. *Lewis, J.R.:*
Evaluation of new analgesics, Butorphanol and Nalbuphine
Am. med. Ass. 243, p. 14 (1980)
48. *Lücker, P.W.:*
Offene multizentrische Untersuchung über die Wirksamkeit, kumulative Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Nalbuphin i.v. bei Beatmungspatienten auf der Intensivstation
Daten im Archiv DuPont
49. *Lücker, P.W., Wetzelberger, N.:*
Pharmakokinetik und Metabolismus von Nalbuphin in Plasma und Muttermilch
In: siehe Pos. 45, hier: p. 27 - 42

50. *Magruder, M.R., Burke, J.:*
Cardiovascular responses to reversal of narcotic induced
respiratory depression with Nalbuphine Hydrochloride
8th WCA Abstracts Vol. II, A10 (1984)
51. *Magruder, M.R., Delaney, R.D., DiFazio, C.A.:*
Reversal of narcotic induced respiratory depression
with Nalbuphine Hydrochloride
Anesthesiology Review 9.4, p. 34 - 37 (1982)
52. *Maloney, J.D., Castle, L., Morant, U., Sterba, R.:*
Sedation and pain management during pacemaker implan-
tation, electrophysiologic testing and related procedures
Clin. Ther. 8.1, (1985)
53. *McAteer, E.J., Cattermole, R.W., Loughnan, B.A.,
Frank, M.:*
Patient controlled analgesia in labour: a comparison of
Nalbuphine and Pethidine
Anaesthetic Research Society, Manchester, Abstr.6 (1985)
54. *McCammon, R.L., Stoelting, R.K., Madura, J.A.:*
Effects of Butorphanol, Nalbuphine and Fentanyl on
intra-biliary tract dynamics
Anesth. Analg. 63, p. 139 - 142 (1984)
55. *Moldenhauer, C.C., Roach, G.W., Finlayson, D.C.,
Hug, C.C., Kopel, M.E., Tobia, U., Kelly, S.:*
Nalbuphine antagonism of ventilatory depression following
high-dose fentanyl anesthesia
Anesthesiology 62, p 647 - 650 (1985)
56. *Mucha, P.F., Herz, A.:*
Motivational properties of kappa and mu opioid receptor
agonists studied with place and taste preference conditioning
Psychopharmacol. 86, p. 274 - 280 (1985)
57. *Murphy, R.M., Hug, C.C.:*
The Enflurane sparing effect of Morphine, Butorphanol
and Nalbuphine
Anesthesiology 57, p. 489 - 492 (1982)
58. *Penning, J.P., Samson, B., Baxter, A.:*
Nalbuphine reverses epidural Morphine induced respira-
tory depression
Anesth. Analg. 65, Abstract S119 (1986)

59. *Diepenbrock, S., Schäffer, J., Kretz, F.-J., Schönfeld, C.:*
Nalbuphin im Vergleich zu Tramadol in der Behandlung postoperativer Schmerzen bei Kindern
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.) p. 131 - 142 (1985)

60. *Probst, S., Latasch, L.:*
Postoperative Schmerzbekämpfung - Ein Vergleich zwischen Nalbuphin und Buprenorphin
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase (Hrsg. Dudziak, R.) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 24 - 31 (1984)

61. *Pugh, G.G., Drummond, G.B.:*
Comparison of Buprenorphine and Nalbuphine for pain in patients following abdominal surgery
Proceedings of the Anaesth. Research Soc., S133 (1986)

62. *Ramsey, J.G., Higgs, B.D., Townsend, G.E., Wynands, J.E.:*
Ventilatory response to CO₂ following high dose Fentanyl for aortocoronary bypass surgery: effect of Nalbuphine HCl
Canad. Anaesth. Soc. J. S70 - S71 (1984)

63. *Ramsey, J.G., Higgs, B.D., Wynands, J.E., Robbins, R., Townsend, G.E.:*
Early extubation after high dose Fentanyl anaesthesia for aortocoronary bypass surgery; reversal of respiratory depression with low-dose Nalbuphine
Canad. Anaesth. Soc. J. 32.6, p. 597 - 606 (1985)

64. *v. Rechenberg, H., Knoch, M., Konder, H., Lennartz, H.:*
Hämodynamische Einflüsse von Nalbuphin bei Patienten mit akuter respiratorischer Insuffizienz
Anästhesist 35, p. 105 - 107 (1986)

65. *Rpmagnoli, A., Keats, A.S.:*
Comparative haemodynamic effects of Nalbuphine and Morphine in patients with coronary artery disease
Cardiovascular Diseases, Bulletin of the Texas Heart Institute 5.1, p. 19 - 24 (1978)

66. *Romagnoli, A., Keats, A.S.:*
Ceiling effect for the respiratory depression by Nalbuphine
Clin. Pharmacol. Ther. 27.4, p. 477 - 485 (1980)
67. *Schaer, H., Baasch, K., Ahtari, R.:*
Agonistische und antagonistische Effekte von Nalbuphin
Nach Anästhesie mit Flunitrazepam/Enfluran oder Flunitrazepam/Fentanyl
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.)
p. 143 - 153 (1985)
68. *Schaer, H., Baasch, K., Ahtari, R.:*
Nalbuphin nach Fentanyl
Anästhesist 36, p. 166 - 171 (1987)
69. *Schäfer, J., Diepenbrock, S., Kretz, F.-J., Schönfeld, C.:*
Nalbuphin und Tramadol zur postoperativen Schmerzbekämpfung bei Kindern
Anästhesist 35, p. 408 - 413 (1986)
70. *Schmidt, W.K.:*
The pharmacology of Nalbuphine: profile of an agonist/antagonist analgesic drug
Drug Alcohol Depend. 14, p. 339 - 362 (1985)
71. *Shah, M., Rosen, M., Vickers, M.D.:*
Effects of premedication with Diazepam, Morphine or Nalbuphine on gastro-intestinal motility after surgery
Brit. J. Anaesth. 56, p. 1235 - 1238 (1984)
72. *Sprigge, J.S., Otton, P.E.:*
Nalbuphine versus meperidine for postoperative analgesia: A double-blind comparison using the patient controlled analgesic technique
Canad. Anaesth. Soc. J. 30, 5, p. 517 - 521 (1983)
73. *Stambaugh, J.E.:*
Evaluation of Nalbuphine: Efficacy and safety in the management of chronic pain associated with advanced malignancy
Curr. Ther. Res. 31, p. 393 - 401 (1982)

74. *Seitz, W., Lübke, N., Kirchner, E.:*
Zur Wirkung von Nalbuphin auf die Atmung
Anästhesist 35, p. 108 - 110 (1986)

75. *Steyn, E.P., Muller, F.O., Hugo, J.M.,
Shipton, T., Diedericks, B.J.S., De Wet, J.J.:*
Comparison of Nalbuphine versus Naloxone in the reversal of Fentanyl anaesthesia
South African Soc. of Anaesthetics Biennial, Continuing Medical Education Programme and Congress Durban 1985

76. *Suttman, H., Doenicke, A., Müller, O.A., Dorow, R.,
Werlberger, B., Rahner, W.:*
Beeinflussung der Befindlichkeit und endokrinologischer Parameter durch Morphin und Nalbuphin
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.)
p. 47 - 79 (1985)

77. *Stoffregen, J.:*
Kombinationsnarkose mit gesteuerter Nalbuphin-Infusion
In: Nalbuphin, ein neues Therapiekonzept in der postoperativen Phase. (Hrsg. Dudziak, R.) Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen, p. 32 - 38 (1984)

78. *Stoyanow, M., Krumholz, W., Müller, H., Hempelmann, G.:*
Hämodynamische und respiratorische Parameter bei intra- bzw. postoperativer Gabe von Nalbuphin
In: Nalbuphin, Referate und Diskussionen eines Symposiums anlässlich des ZAK 1985/Graz (Hrsg. Schaer, H.)
p. 115 - 130 (1985)

79. *Tabatabai, M., Javadi, P., Tadjiechy, M.,
Mazloomdoost, M.:*
Effect of Nalbuphine HCl on Fentanyl-induced respiratory depression and analgesia
Anaesthesiology 61, 3A, A475 (1984)

80. *Tammisto, T., Tigerstedt, J.:*
Comparison of the analgesic effects of intravenous Nalbuphine and Pentazocine in patients with postoperative pain
Act. Anaesth. Scand. 21, p. 390 - 394 (1977)

81. *Teichmüller, T., Dudziak, R.:*
Daten im Archiv DuPont
publiziert in: Dudziak, R.: Nalbuphine as a component of
surgical Anesthesia (ed. Gomez, Q.J.) Excerpta Medica
p. 28 - 38 (1985)
82. *Tran, L., Durrani, Z., Barabas, E., Wang, X.Y.,
Zsigmond, E.K.:*
Haemodynamic and endocrine effects of reversal of
Fentanyl-induced respiratory depression by Nalbuphine
ASA Abstracts Anesthesiology (1984)
83. *Vatashsky, E., Haskel, Y.:*
Effect of Nalbuphine on intrabiliary pressure in the
early postoperative period
Can. Anaesth. Soc. J. 33.4, p. 433 - 436 (1986)
84. *Vernier, U.G., Schmidt, W.K.:*
The preclinical pharmacology of Nalbuphine
In: Gomez, Q.J. (Hrsg.): Nalbuphine as a component for
surgical anesthesia, Excerpta Medica p. 1 - 9 (1985)
85. *Wakefield, R.D., Mesaros, M.:*
Reversal of pruritis, secondary to epidural morphine, with
the narcotic agonist/antagonist Nalbuphine (Nubain[®])
Anesthesiology 63, 3A, Abstract A255 (1985)
86. *Wayne, J.D., Braunfeld, S.F.:*
A randomised double-blind study of Nalbuphine as an
analgesic for colonoscopy
Gastrointestinal Endoscopy 28, p. 86 - 87 (1982)
87. *Wilkinson, D.G., O'Connor, S.A.:*
The use of Nalbuphine HCl in the reversal of pethidine
induced respiratory depression intra-operatively
Br. J. Anaesth. Abstract 192 (1986)
88. *Wilson, C. M., Dundee, J.W., McClean, E.,
Moore, J.:*
Transplacental gradient of pethidine and Nalbuphine in
labour
Br. J. clin. Pharmacol. 21, p 571 - 572 (1986)

89. *Zola, E.M., McLeod, D.C.:*
Comparative effects and analgesic efficacy of the agonist-antagonist opioids
Drug intelligence and Clinical Pharmacy 17, p. 411 - 417 (1983)
90. *Zsigmond, E.K.:*
Haemodynamic effects and pharmacokinetics of Diazepam - Nalbuphine ataractanalgesia
In: Nalbuphine as a component of surgical anesthesia (Hrsg. Gomez, Q.J.) Excerpta Medica p. 10 - 27 (1985)
91. *Zsigmond, E.K., Durrani, Z., Barabas, E., Wong, X.Y., Lo, M., Gonzales, J.:*
Pharmacokinetics of Nalbuphine i.v. reversal of Fentanyl - induced respiratory depression
8th WCA Abstracts, A 371 (1983)

Anhang

Verzeichnis der Abbildungen

Anhang 01

Verzeichnisse der Tabellen

Anhang 02

Declaration of Helsinki

Anhang 03

Studienprotokoll

Anhang 07

Danksagungen

Anhang 19

Lebenslauf

Anhang 20

Verzeichnis der Abbildungen

- Abb. 1: Strukturformeln von *Nalbuphin* und *Morphin* Seite 018
- Abb. 2: Prozentuales Auftreten verschiedener Nebenwirkungen nach *Nalbuphin*-Applikation Seite 022
- Abb. 3: Wirkungsdauer von *Nalbuphin* und *Morphin* in niedriger i.m.-Dosierung (nach Beaver und Freise) Seite 024
- Abb. 4: Abnahme der Schmerzintensität nach *Nalbuphin* und *Morphin* (nach Alon et al. 1984) Seite 025
- Abb. 5: Die Atemminutenvolumina nach 20 mg *Nalbuphin* und nach 0,3 mg *Buprenorphin* (nach Probst 1984) Seite 026
- Abb. 6: Das Atemminutenvolumen bei Antagonisierung einer Fentanylbedingten Atemdepression mit 20 mg *Nalbuphin* (nach Latasch et al. 1984) Seite 027
- Abb. 7: Das Atemminutenvolumen nach Gabe von Fentanyl und nachfolgender *Nalbuphin*-Applikation (nach Teichmüller 1985) Seite 028
- Abb. 8: Die Atemfrequenz nach Fentanyl-Gabe und nachfolgender *Nalbuphin*-Applikation (nach Teichmüller 1985) Seite 028
- Abb. 9: Einzeldarstellungen der Gesamtdosis *Nalbuphin* über Perfusor Seite 050
- Abb. 10: Pulsfrequenzverhalten über 24 Stunden, n = 30 Seite 051
- Abb. 11: Systolischer und diastolischer Blutdruck, n = 30 Seite 052
- Abb. 12: Arterielle Sauerstoffsättigung in % Seite 056
- Abb. 13: O₂-Sättigung unter *Nalbuphin*; Veränderung gegenüber dem Ausgangswert Seite 057
- Abb. 14: paCO₂ unter *Nalbuphin*; Mittelwerte und Standardabweichungen Seite 059
- Abb. 15: paCO₂ unter *Nalbuphin*; mittlere Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert Seite 059
- Abb. 16: pH-Werte unter *Nalbuphin* Seite 061
- Abb. 17: Basenüberschuß unter *Nalbuphin* Seite 062
- Abb. 18: Laktatspiegel unter *Nalbuphin* Seite 063
- Abb. 19: Laktatspiegel im Serum unter *Nalbuphin*; Mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert Seite 064
- Abb. 20: Globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit unter Respiratortherapie durch den Arzt Seite 067

- Abb. 21: Globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit
nach Extubation durch den Arzt (n=27) Seite 068
- Abb. 22: Globale Beurteilung der analgetischen Wirksamkeit
durch die Patienten Seite 069
- Abb. 23: Globale Beurteilung der Tubustoleranz unter *Nal-*
buphin Seite 070
- Abb. 24: Globale Beurteilung der Verträglichkeit der *Nalbu-*
buphin-Therapie durch Arzt und Patienten
Seite 072

Verzeichnis der Tabellen

- Tab. 1: Agonistisch, agonistisch-antagonistisch und antago-
nistisch wirkende Opioide (modifiziert nach F. Cla-
ramelli 1984) Seite 017
- Tab. 2: Wirkung von *Nalbuphin*, *Oxymorphon* und *Naloxon*
an den Opiatrezeptoren (modifiziert nach F. Clara-
melli 1984)
- Tab. 3: Demographische Daten Seite 034
- Tab. 4: Gesamtdosen *Nalbuphin*bolusinjektionen Seite 050
- Tab. 5: Zentraler Venendruck über 24 Stunden Seite 054
- Tab. 6: paO_2 unter *Nalbuphin*; Mittelwerte und Standard-
abweichungen in mmHg (arterieller paO_2) Seite 060
- Tab. 7: Kreatinin und Harnstoff unter *Nalbuphin* Seite 065
- Tab. 8: Ketonkörpernachweis im Urin unter *Nalbuphin*
Seite 066
- Tab. 9: Intensität der Nebenwirkungen Seite 075
- Tab. 10: Nebenwirkungen unter *Nalbuphin* Seite 076

DECLARATION OF HELSINKI

Recommendations guiding physicians
in biomedical research involving human subjects

Adopted by the 18th World Medical Assembly,
Helsinki, Finland, June 1964,
amended by the 29th World Medical Assembly,
Tokyo, Japan, October 1975,
and
the 35th World Medical Assembly,
Venice, Italy, October 1983

INTRODUCTION

It is the mission of the physician to safeguard the health of the people. His or her knowledge and conscience are dedicated to the fulfillment of this mission.

The Declaration of Geneva of the World Medical Association binds the physician with the words, "The health of my patient will be my first consideration", and the International Code of Medical Ethics declares that, "A physician shall act only in the patient's interest when providing medical care which might have the effect of weakening the physical and mental condition of the patient".

The purpose of biomedical research involving human subjects must be to improve diagnostic, therapeutic and prophylactic procedures and the understanding of the aetiology and pathogenesis of disease.

In current medical practice most diagnostic, therapeutic or prophylactic procedures involve hazards. This applies especially to biomedical research.

Medical progress is based on research which ultimately must rest in part on experimentation involving human subjects.

In the field of biomedical research a fundamental distinction must be recognized between medical research in which the aim is essentially diagnostic or therapeutic for a patient, and medical research, the essential object of which is purely scientific and without implying direct diagnostic or therapeutic value to the person subjected to the research.

Special caution must be exercised in the conduct of research which may affect the environment, and the welfare of animals used for research must be respected.

Because it is essential that the results of laboratory experiments be applied to human beings to further scientific knowledge and to help suffering humanity, the World Medical Association has prepared the following recommendations as a guide to every physician in biomedical research involving human subjects. They should be kept under review in the future.

It must be stressed that the standards as drafted are only a guide to physicians all over the world. Physicians are not relieved from criminal, civil and ethical responsibilities under the laws of their own countries.

I. BASIC PRINCIPLES

1. Biomedical research involving human subjects must conform to generally accepted scientific principles and should be based on adequately performed laboratory and animal experimentation and on a thorough knowledge of the scientific literature.
2. The design and performance of each experimental procedure involving human subjects should be clearly formulated in an experimental protocol which should be transmitted to a specially appointed independent committee for consideration, comment and guidance.
3. Biomedical research involving human subjects should be conducted only by scientifically qualified persons and under the supervision of a clinically competent medical person. The responsibility for the human subject must always rest with a medically qualified person and never rest on the subject of the research, even though the subject has given his or her consent.
4. Biomedical research involving human subjects cannot legitimately be carried out unless the importance of the objective is in proportion to the inherent risk to the subject.
5. Every biomedical research project involving human subjects should be preceded by careful assessment of predictable risks in comparison with foreseeable benefits to the subject or to others. Concern for the interests of the subject must always prevail over the interests of science and society.
6. The right of the research subject to safeguard his or her integrity must always be respected. Every precaution should be taken to respect the privacy of the subject and to minimize the impact of the study on the subject's physical and mental integrity and on the personality of the subject.
7. Physicians should abstain from engaging in research projects involving human subjects unless they are satisfied that the hazards involved are believed to be predictable. Physicians should cease any investigation if the hazards are found to outweigh the potential benefits.
8. In publication of the results of his or her research, the physician is obliged to preserve the accuracy of the results. Reports of experimentation not in accordance with the principles laid down in this Declaration should not be accepted for publication.

9. In any research on human beings, each potential subject must be adequately informed of the aims, methods, anticipated benefits and potential hazards of the study and the discomfort it may entail. He or she should be informed that he or she is at liberty to abstain from participation in the study and that he or she is free to physician should then obtain the subject's freely-given informed consent, preferably in writing.
10. When obtaining informed consent for the research project the physician should be particularly cautious if the subject is in a dependent relationship to him or her or may consent under duress. In that case the informed consent should be obtained by a physician who is not engaged in the investigation and who is completely independent of this official relationship.
11. In case of legal incompetence, informed consent should be obtained from the legal guardian in accordance with national legislation. Where physical or mental incapacity makes it impossible to obtain informed consent, or when the subject is a minor, permission from the responsible relative replaces that of the subject in accordance with national legislation.

Whenever the minor child is in fact able to give a consent, the minor's consent must be obtained in addition to the consent of the minor's legal guardian.

12. The research protocol should always contain a statement of the ethical considerations involved and should indicate that the principles enunciated in the present Declaration are compiled with.

II. MEDICAL RESEARCH COMBINED WITH PROFESSIONAL CARE (Clinical research)

1. In the treatment of the sick person, the physician must be free to use a new diagnostic and therapeutic measure, if in his or her judgement it offers hope of saving life, reestablishing health or alleviating suffering.
2. The potential benefits, hazards and discomfort of a new method should be weighed against the advantages of the best current diagnostic and therapeutic methods.
3. In any medical study, every patient - including those of a control group, if any - should be assured of the best proven diagnostic and therapeutic method.
4. The refusal of the patient to participate in a study must never interfere with the physician-patient relationship.

5. If the physician considers it essential not to obtain informed consent, the specific reasons for this proposal should be stated in the experimental protocol for transmission to the independent committee (I, 2).
6. The physician can combine medical research with professional care, the objective being the acquisition of new medical knowledge, only to the extent that medical research is justified by its potential diagnostic or therapeutic value for the patient.

III. NON-THERAPEUTIC BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS (Non-clinical biomedical research)

1. In the purely scientific application of medical research carried out on a human being, it is the duty of the physician to remain the protector of the life and health of that person on whom biomedical research is being carried out.
2. The subjects should be volunteers - either healthy persons or patients for whom the experimental design is not related to the patient's illness.
3. The investigator or the investigation team should discontinue the research if in his/her or their judgement it may, if continued, be harmful to the individual.
4. In research on man, the interest of science and society should never take precedence over considerations related to the well-being of the subject.

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, daß ich über die Vorteile und Risiken einer Therapie mit
NALBUPHIN

aufgeklärt wurde und mein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie gegeben
habe. Mein Einverständnis kann jederzeit durch mich widerrufen werden.
Außerdem wurde ich darüber informiert, daß eine Versicherung gemäß
Arzneimittelgesetz besteht.

Hanau, den

Unterschrift des Patienten:

oder

bei mündlicher Einverständniserklärung

Name des Zeugen:

Unterschrift des Arztes:

Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nalbuphin bei Patienten mit Schmerzen nach großen Operationen und traumatischen Ereignissen

Pat. Nr.: _____

ALLGEMEINE KRITERIEN

	M	W	Tag	Monat	Jahr
Pat. Initialen: _____	Geschlecht: _____		Datum: _____ Studienbeginn		
Alter: _____ (Jahre)	Gewicht: _____ (kg)		Größe: _____ (cm)		
ASA-Klassifizierung: _____					

Stationäre Behandlung seit dem: _____ Krankenblatt Nr.: _____

Diagnose (Art des Schocks): _____

Operation: _____

am: ____/____/____ von ____ Uhr bis ____ Uhr

Klinikstempel:Datum:Unterschrift des Arztes:

Pat. Nr.: _____

ANAMNESE UND KÖRPERLICHER UNTERSUCHUNGSBEFUND

	normal	path.	Bemerkungen
ZNS	—	—	_____
Kopf	—	—	_____
Hals	—	—	_____
peripheres NS	—	—	_____
Lunge	—	—	_____
Thorax	—	—	_____
Herz-Kreislauf	—	—	_____
Abdomen	—	—	_____
Leber	—	—	_____
Galle	—	—	_____
Pankreas	—	—	_____
Urogenitalsystem	—	—	_____
Skelett	—	—	_____
Muskeln	—	—	_____
Haut	—	—	_____
Knochenmark	—	—	_____
Blut	—	—	_____
Stoffwechsel	—	—	_____
Endokrines System	—	—	_____
Allergien	—	—	_____
Kommentar:	_____		

Datum:gezeichnet:

Pat.Nr.: _____

VOR- UND BEGLEITMEDIKATION

Vormedikation (insbesondere Opiate während der letzten 24 Stunden)

Medikament	Dosis	Applikationsart	Uhrzeit
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _

Begleitmedikation (während der gesamten Studiendauer)

_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _
_____	_____	_____	____ _

Datum:gezeichnet:

Pat.Nr.: _____

STUDIENMEDIKATION

BOLUSINJEKTIONEN VON NALBUPHIN

Dosis (mg)	Applikationsart	Uhrzeit
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _
_____	_____	____ _

PERFUSORGABEN VON NALBUPHIN

Dosis(mg/kg/h) von (Uhrzeit)	bis (Uhrzeit)
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _
____',____ _	____ _

Gesamtmenge Nalbuphinbolusinjektion während 24 Stunden: ____ mg

Gesamtmenge Nalbuphin mit Perfusor während 24 Stunden: ____ mg

Datum:gezeichnet:

Pat.Nr.: _____

MESSUNGEN DER VITALFUNKTIONEN

Uhrzeit	RR mmHg	ZVD mmHg	Puls/min	Temperatur °C Haut rectal	vegetative Symptome*
_____/_____ Vor Nalbuphininjektion	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 5 min	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 10 min	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 15 min	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 30 min	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 1 Stunde	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 2 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 3 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 4 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 5 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
_____ nach 6 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____

* vegetative Symptome: Hier bitte Symptome wie Schwitzen, Tränenfluß und Unruhe eintragen bei Auftreten. Auch andere Beobachtungen (z. B. Beatmungsfähigkeit, Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen usw. können hier angegeben werden. Gegebenenfalls bitte Rückseite benutzen.

Datum: _____

gezeichnet: _____

Pat.Nr.: _____

MESSUNGEN DER VITALFUNKTIONEN

Uhrzeit	RR mmHg	ZVD mmHg	Puls/min	Temperatur °C Haut rectal	vegetative Symptome*
____ nach 7 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 8 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 9 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 11 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 12 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 13 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 14 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 15 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 16 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 17 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____
____ nach 18 Stunden	____/____	____	____	____,____	_____

* vegetative Symptome: Hier bitte Symptome wie Schwitzen, Tränenfluß und Unruhe eintragen bei Auftreten. Auch andere Beobachtungen (z. B. Beatmungsfähigkeit, Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen usw. können hier angegeben werden. Gegebenenfalls bitte Rückseite benutzen.

Datum:

gezeichnet:

Pat.Nr.: _____

MESSUNGEN DER VITALFUNKTIONEN

Uhrzeit	RR mmHg	ZVD mmHg	Puls/min	Temperatur °C Haut rectal	vegetative Symptome*
nach 18 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
nach 19 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
nach 20 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
nach 21 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
nach 22 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
nach 23 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____
nach 24 Stunden	____/____	____	____	____, ____	_____

* vegetative Symptome: Hier bitte Symptome wie Schwitzen, Tränenfluß und Unruhe eintragen bei Auftreten. Auch andere Beobachtungen (z. B. Beatmungsfähigkeit, Ergebnisse intrakranieller Druckmessungen usw. können hier angegeben werden. Gegebenenfalls bitte Rückseite benutzen.

Kommentar: _____

Datum: _____

gezeichnet: _____

Pat.Nr.: _____

BLUTGASANALYSEN

Blutgasanalysen

kapillär:

Zeitpunkt	FiO ₂	paO ₂ art. (Torr)	paO ₂ ven. (Torr)	paO ₂ (Torr)	paCO ₂ (Torr)	pH	Basenüberschuß	Korrektur
Vor Injektion	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—
nach 4 Stunden	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—
nach 8 Stunden	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—
nach 12 Stunden	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—
nach 16 Stunden	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—
nach 20 Stunden	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—
nach 24 Stunden	—'—	— —'—	— —'—	— —'—	— —'—	—'—	—'—	—

Datum:

gezeichnet:

Pat.Nr.: _____

SONSTIGE PARAMETER

Zeitpunkt	Urinmenge ml/2 Std.	Lactat mg/l	Kreatinin mg/l
Vor Injektion	— — —	— — —, —	—, —, —
nach 2 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 4 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 6 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 8 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 10 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 12 Stunden	— — —	— — —, —	— —, —
nach 14 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 16 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 18 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 20 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 22 Stunden	— — —	— — —, —	
nach 24 Stunden	— — —	— — —, —	— —, —

Datum:gezeichnet:

Pat.Nr.: _____

NEBENWIRKUNGEN

Sind Nebenwirkungen aufgetreten

Ja ____

Nein ____

Art der Nebenwirkung	Zeitpunkt d. Auftretens Tag Uhr	Dauer Std.	Max. Inten- sität*	Zusammenhang mit Prüf- medikation**	Zustand d. Patienten bei Ende der Studie***
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

* Maximale Intensität

- 1 = leicht, gut zu ertragen;
 2 = mäßig, kein Therapieabbruch;
 3 = schwer, Therapieabbruch

** Zusammenhang mit Prüfmedikation

- 1 = gesichert (vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, Rückgang der NW bei Absetzen, Wieder-
auftreten der Symptome bei Reexposition)
 2 = wahrscheinlich (vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, Befundsicherung durch Absetzen, NW
kann nicht durch klinischen Zustand des Pat. oder verabreichte Therapie erklärt werden)
 3 = möglich (vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, NW kann nicht durch klinischen Zustand
des Patienten oder verabreichte Therapie erklärt werden)
 4 = bedingt möglich (vernünftiger zeitlicher Zusammenhang, NW könnte auch durch klinischen
Zustand des Patienten oder andere verabreichte Therapie erklärt werden)
 5 = fraglich (jede Reaktion, die nicht in den o.a. Kriterien enthalten ist. Der augenblick-
liche Wissensstand läßt einen Zusammenhang als extrem unwahrscheinlich erscheinen)
 6 = nicht zu beurteilen (aufgrund unzureichender Daten ist es unmöglich, die Reaktion in
irgendeine der o.g. Kategorien einzuordnen)

*** Zustand des Patienten

- 1 = erholt, ohne Beeinträchtigung; 4 = Beeinträchtigung, keine Behandlung;
 2 = NW noch vorhanden, keine Behandlung; 5 = Beeinträchtigung, wird behandelt;
 3 = NW vorhanden, wird behandelt; 6 = Sonstiges

Kommentar: z.B. Behandlung der Nebenwirkung; Nebenwirkung wurde berichtet vom Patienten,
 Prüfarzt, Schwester; etc.

Datum: _____

gezeichnet: _____

Pat.Nr.: _____

GLOBALE BEURTEILUNG

Wurde die Studie wie geplant abgeschlossen?

ja	nein
—	—

wenn nicht, warum ?

Therapieabbruch (medizinisch begründet)	—
1 = mangelnde Wirkung	
2 = Nebenwirkungen	

Ausfall (andere Gründe)	—
3 = andere Gründe des Patienten	
4 = andere	

Bemerkungen: _____

Globale Beurteilung

	Wirksamkeit*	Verträglichkeit*
Prüfarzt	—	—
Pflegepersonal	—	—

*Skala

1 = sehr gut,
2 = gut,
3 = mäßig,
4 = schlecht

Datum: _____ gezeichnet: _____

Danksagungen

Mein Dank gilt zunächst meinem Chef, Herrn Chefarzt Dr. med. H.H. Hennes, der durch seine Haltung in besonderem Maße die Fertigstellung dieser Arbeit gefördert hat.

Meinen Kollegen am Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Stadtkrankenhauses Hanau sei gedankt für ihre stets kooperative Entlastung von Routinetätigkeiten während der klinischen Durchführung.

Ebenso gebührt Dank den Pflegekräften der operativen Intensivstation des Stadtkrankenhauses Hanau für ihre immer interessierte Mitarbeit und Unterstützung.

Der Firma DuPont de Nemours (Deutschland) GmbH sei Dank gesagt für die Überlassung der benötigten Präparatemengen und für die Hilfe bei der Literaturbeschaffung.

Die schwierige Aufgabe des Korrekturlesens bewältigte mein Vater, dem hier auch mein Dank gebührt.

Nicht zuletzt geht mein Dank an meine Frau, die mit unendlicher Geduld die Fertigstellung dieser Studie unterstützt hat.

Lebenslauf

Angres, Andreas, Wilhelm, Emil

geboren am 13.08.1954 in Ludwigslust/Mecklenburg, DDR

1961 Übersiedlung in die Bundesrepublik Deutschland

1962 - 1966 Besuch der Grundschule in Dietzenbach/Hess.

1966 - 1974 Besuch des Rudolf-Koch-Gymnasiums in Offenbach am Main

1974 Abitur am Rudolf-Koch-Gymnasium in Offenbach/M.

1974 - 1978 Studium der Biologie an der Technischen-Hochschule in Darmstadt

1976 Vordiplom im Fach Biologie an der THD

1978 - 1980 Studium der Medizin, Vorklinik, an der Ludwig-Maximilians-Universität in München

26.08.1980 Ärztliche Vorprüfung in München

1980 - 1984 Studium der Medizin, Klinik, an der Johannes-Gutenberg-Universität zu Mainz

25.03.1982 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Mainz

20.03.1984 2. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Mainz

1984 - 1985 Studium der Medizin, Prakt. Jahr, an der Johann Wolfgang Goethe Universität in Frankfurt
Praktisches Jahr am Stadtkrankenhaus Hanau

01.04., 10.04.1985 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung in Hanau (mündlich) und Frankfurt (schriftlich)

11.04.1985 Approbation als Arzt durch den Regierungspräsidenten in Darmstadt

seit 01.05.1985 Tätigkeit als Assistenzarzt am Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin Stkh. Hanau

Direktor: Dr. med. H.H. Hennes

13.06.1986 Eheschließung

